

SYNTHESE UND PHARMAKOLOGISCHE PRÜFUNG EKLIPTISCH FIXierter TRYPTAMIN- UND SEROTONIN-ANALOGA

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rainer Peetsch
aus Berlin

Berlin 1984

SYNTHESE UND PHARMAKOLOGISCHE PRÜFUNG

EKLIPTISCH FIXIERTER TRYPTAMIN- UND

SEROTONIN-ANALOGA

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IM FACHBEREICH PHARMAZIE

DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON

R A I N E R P E E T S C H

AUS BERLIN

B E R L I N 1984

1. Gutachter: Prof. Dr. K. Rehse
2. Gutachter: Prof. Dr. P. Nickel

Tag der mündlichen Prüfung: 16.7.1984

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen
Institut der Freien Universität Berlin auf
Anregung von

Herrn P r o f. D r . R e h s e

durchgeführt.

Für seine Unterstützung und fördernden Hinweise
danke ich ihm sehr herzlich.

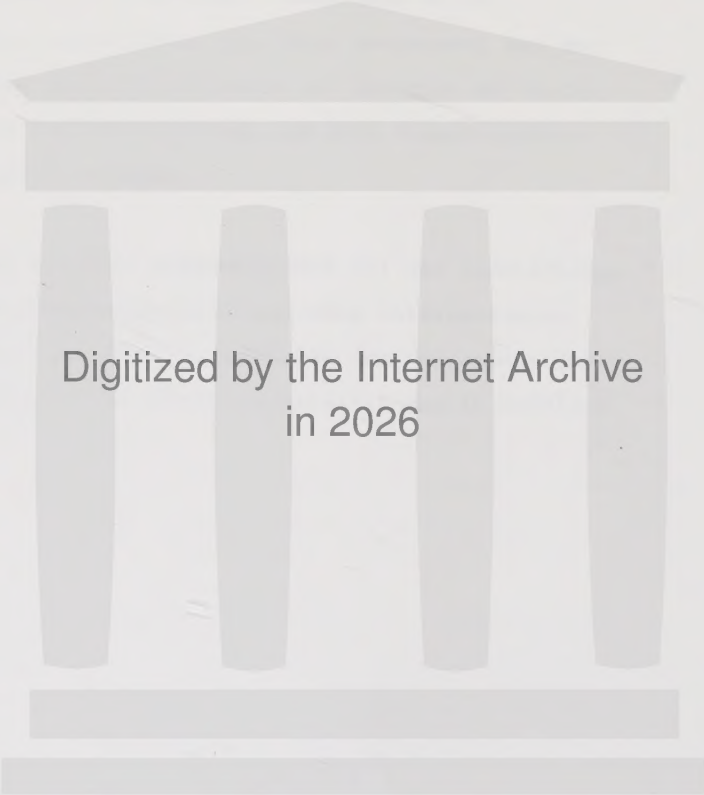
Die in Kapitel 3.1 beschriebenen Rezeptorbindungs-
untersuchungen für die Tryptaminanaloga **33 - 40**
sind in der Psychiatrischen Klinik (WE 12), Abt.
für Neuropsychopharmakologie des Universitätsklinikums
Charlottenburg der Freien Universität Berlin unter
der Leitung von Herrn Priv. Doz. Dr. H. Rommelspacher
durchgeführt worden, dem ich an dieser Stelle für
seine freundliche Unterstützung danken möchte.

Die in den Kapiteln 3.2 und 3.3 beschriebenen
pharmakologischen Untersuchungen wurden im Department
für Neuropsychopharmakologie der Schering AG unter
der Leitung von Herrn Dr. Kehr durchgeführt.
Ihm, sowie auch Herrn Dr. Schneider, Herrn Dr. Wachtel
und Frau Schulz gilt mein herzlicher Dank.

Ebenfalls möchte ich Herrn Dr. Schmiechen und Herrn Dr. Seidelmann, sowie Frau Prior, Herrn Friedländer und Herrn Skalmowski aus der Abt. Arzneimittelchemie der Schering AG Berlin für die Unterstützung und gute Zusammenarbeit herzlich danken.

Für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der gerinnungsphysiologischen Untersuchungen danke ich Frau S. Leissring vom Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin herzlich.

MEINER MUTTER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548822_0051

INHALTSVERZEICHNIS

=====

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG =====	1
2. CHEMISCH-THEORETISCHER TEIL =====	13
2.1. <u>Synthesepplan</u>	13
2.2. <u>Synthese von 3-(β-Nitrovinyl)indol (13)</u>	15
2.3. <u>Synthese von 5-Methoxy-3-(β-nitrovinyl)- indol (14)</u>	18
2.4. <u>N-Acetylierung des Indols 13 (15)</u>	19
2.5. <u>N-Acetylierung des Methoxyindols 14 (16)</u>	24
2.6. <u>Synthese von bicyclischen 5-exo-6-endo bzw. 5-endo-6-exo-indolyl-nitro-heptenen (17, 18) und 6-exo-7-endo- bzw. 6-endo-7- exo-indolyl-nitro-dimethanonaphthalinen (19, 20)</u>	25
2.6.1. <u>Versuche zur Auftrennung der Iso- merengemische 17 - 20 durch Kristallisation</u>	27
2.6.2. <u>Auftrennung der Isomerengemische 17 - 20 durch chromatographische Methoden</u>	30
2.7. <u>Synthese von bicyclischen 5-exo-6-endo- bzw. 5-endo-6-exo-methoxyindolyl-nitro- heptenen (21, 22) und 6-exo-7-endo- bzw. 6-endo-7-exo-methoxyindolyl-nitro- dimethanonaphthalinen (23, 24)</u>	54

2.8. <u>Versuche zur Reduktion der Nitroverbindungen</u>	57
<u>17 - 20</u>	
2.8.1. <u>mit Raney-Nickel-Katalysator-H₂</u>	59
2.8.2. <u>mit Raney-Nickel-Katalysator und</u> <u>Hydrazinhydrat</u>	60
2.8.3. <u>mit Palladium-Kohle-Katalysator-H₂</u>	60
2.8.4. <u>mit Natriumdithionid</u>	61
2.8.5. <u>mit Zinn und Eisessig</u>	61
2.8.6. <u>mit Zink und Eisessig</u>	62
2.8.7. <u>mit Lithiumaluminiumhydrid</u>	63
2.9. <u>Desacetylierung der Nitroverbindungen</u>	64
<u>17 - 20 und 21 - 24 mit Lithiumaluminium-</u> <u>hydrid (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32)</u>	
2.10. <u>Reduktion der Nitroverbindungen 25 - 28</u>	73
<u>und 29 - 30 mit Palladium-Kohle-Katalysator-</u> <u>H₂ zu den entsprechenden Aminoheptanen</u> <u>(33, 34, 37, 38) und Aminodimethanonaphthalinen</u> <u>(35, 36 und 39, 40)</u>	
2.11. <u>Etherspaltungsversuche an 5-Methoxytryptamin</u>	86
<u>(41) mit Bortribromid</u>	
2.12. <u>Etherspaltung mit Trimethylsilyliodid an</u>	87
<u>5-Methoxytryptamin (41) sowie an den Methoxy-</u> <u>verbindungen 37 - 40 zu den entsprechenden</u> <u>Hydroxyindolen (42, 43, 44, 45)</u>	
3. PHARMAKOLOGISCHER TEIL	102
=====	
3.1. <u>Bindungsuntersuchungen der Tryptaminanaloge</u>	102
<u>33 - 40 an Tryptamin-Rezeptoren</u>	
3.1.1. <u>Material und Methode</u>	102
3.1.2. <u>Ergebnisse und Interpretation</u>	103

3.2. <u>Bindungsuntersuchungen der Tryptamin-</u> <u>analoga 33 - 40 sowie der Serotonin-</u> <u>analoga 42 - 45 an Serotonin-Rezeptoren</u>	104
3.2.1. <u>Material und Methode</u>	104
3.2.2. <u>Ergebnisse und Interpretation</u>	106
3.3. <u>Maus-Screen auf Wirkung am Nervensystem</u>	108
3.3.1. <u>Material und Methode</u>	109
3.3.2. <u>Ergebnisse des Maus-Screen und</u> <u>Interpretation</u>	111
3.4. <u>Untersuchung zur Auslösung bzw. Hemmung der</u> <u>Thrombozytenaggregation durch die Tryptamin-</u> <u>Analoga 33 und 37 sowie das Serotonin-</u> <u>Analogon 42</u>	112
3.4.1. <u>Material und Methode</u>	112
3.4.2. <u>Ergebnisse und Interpretation</u>	113
4. ZUSAMMENFASSUNG =====	116
5. EXPERIMENTELLER TEIL =====	118
5.1. <u>Allgemeine Abgaben und benutzte Geräte</u>	118
5.2. <u>Darstellung der 3-(β-Nitrovinyl)indole</u> <u>13 und 14</u>	121
5.3. <u>Darstellung der N-acetylierten 3-(β-Nitro-</u> <u>vinyl)indole 15 und 16</u>	122
5.4. <u>Darstellung der bicyclischen 5-exo-6-endo bzw.</u> <u>5-endo-6-exo-indolyl-nitro-heptene 17, 18, 21</u> <u>und 22 und der 6-exo-7-endo- bzw. 6-endo-7-</u> <u>exo-indolyl-nitro-dimethanonaphthaline 19, 20,</u> <u>23 und 24</u>	124

- 5.5. Synthese der desacetylierten bicyclischen 131
5-exo-6-endo bzw. 5-endo-6-exo-indolyl-nitro-
heptane (25, 26, 29 und 30) und der 6-exo-7-
endo- bzw. 6-endo7-exo-indolyl-nitro-dimethano-
naphthaline (27, 28, 31 und 32)
- 5.6. Synthese der tryptaminanalogen, bicyclischen 138
2-endo-3-exo- bzw. 2-exo-3-endo-Amino-indolyl-
heptane (33, 34, 37 und 38) und der 2-endo-3-
3-exo- bzw. 2-exo-3-endo-Amino-indolyl-perhydr-
dimethanonaphthaline (35, 36, 39 und 40)
- 5.7. Synthese der serotoninanalogen, bicyclischen 144
2-endo-3-exo- bzw. 2-exo-3-endo-Amino-indolyl-
heptane (42 und 43) und des 2-exo-3-endo-
Amino-indolyl-perhydrodimethanonaphthalins (45)

6. LITERATURVERZEICHNIS
=====

148

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

=====

Serotonin (3-(β -Aminoethyl)-5-hydroxyindol = 5-Hydroxytryptamin = 5-HT) ist eine neurohumorale Überträgersubstanz. Da die Blut-Hirn-Schranke für Serotonin eine unüberwindliche Barriere darstellt, muß man periphere und zentrale Wirkungen unterscheiden. Für die peripheren Wirkungen kommt dem Gastro-Instestinal-Trakt eine besondere Bedeutung zu. Über 90% des gesamten im Organismus vorkommenden Serotonins befinden sich hier vornehmlich in den enterochromaffinen Zellen der Mukosa.

Die Thrombozyten sind in der Lage, Serotonin aktiv aufzunehmen und zu speichern. Beim Thrombozytenzerfall infolge von Verletzungen tritt es aus und hilft durch seine vasokonstriktorische und auch thrombozytenaggregatorische Wirkung bei der Blutstillung.

Des weiteren sind Einflüsse auf die endokrinen Drüsen, bei allergischen Reaktionen, bei der Schmerzentstehung, auf die glatte Muskulatur und am Herzen bekannt oder werden diskutiert (1,2,3,4,5).

Im Hypothalamus und im Mittelhirn kommt Serotonin in relativ hoher Konzentration vor, jedoch läßt es sich kaum einer Hirnfunktion exakt zuordnen. Zwar konnte man in den letzten Jahren den Kenntnisstand auf dem Gebiet der Anatomie des serotonergen Systems, der Serotoninrezeptoren auf Zellmembranen und in Neuronen, sowie der Regulation der Serotoninbiosynthese enorm erweitern, die Ableitung der biochemischen und pharmakologischen Möglichkeiten aus den Ergebnissen der angewandten Forschungsmethoden erweist sich aber nach wie vor als

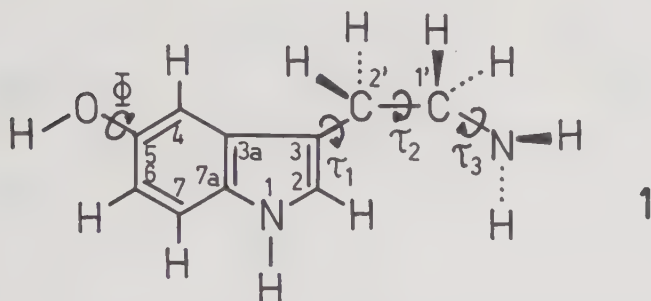
schwierig^{6,7)}. Einige der diskutierten zentralen Serotoninwirkungen seien hier genannt: Einfluß auf die Thermoregulation, Einfluß auf zentrale endokrine Funktionen, Beteiligung an Aggression und Hypersexualität, Beteiligung an der Circadianrhythmik und Einfluß auf den Schlaf^{5,7)}.

Auch an einer Reihe von Krankheitsbildern wie Depression, Migräne, Parkinsonsche Krankheit und Schizophrenie, die ihre Ursache in Fehlfunktionen des ZNS haben, scheint Serotonin direkt oder indirekt beteiligt zu sein. Bei deren Erforschung haben Untersuchungen über den Sitz der Serotoninrezeptoren, Rezeptor-Bindungsstudien und die Anwendung spezifischer Serotonin-Agonisten und -Antagonisten eine große Bedeutung^{5,6,7)}. Eventuell muß man zwischen mehreren als den bekannten M- (mit Morphin zu hemmen) und D- (durch Dibenzylin zu blockieren) Rezeptorentypen unterscheiden, die einerseits je nach Lage für verschiedene Reaktionen verantwortlich, andererseits auch aufgrund verschiedener Konstitutionen nur von bestimmten Agonisten oder Antagonisten angreifbar sind^{6,7,8)}. Zum Beispiel bewirken Imipramin oder Desipramin bei Ratten eine signifikante Reduktion der Serotonin-Rezeptor-Bindung in der Vorderhirnrinde. Für Imipramin findet man das gleiche Ergebnis auch im Streifenhügel und Hippokampus, für Desipramin nicht. Man kann bei diesen Pharmaka eine Spezifität für bestimmte Rezeptoren und/oder bestimmte Gehirnabschnitte vermuten⁶⁾.

Ein weiterer Unterschied in der Angreifbarkeit der Rezeptoren könnte stereochemischer Natur sein.

Serotonin kann theoretisch in verschiedenen Konformationen vorliegen. Die Unterschiede resultieren zum einen aus der Stellung der Ethylamin-Seitenkette zum planaren Indol-Ringsystem

und zum anderen aus der Stellung der Hydroxy-Gruppe in Position 5 (1)⁹⁾.

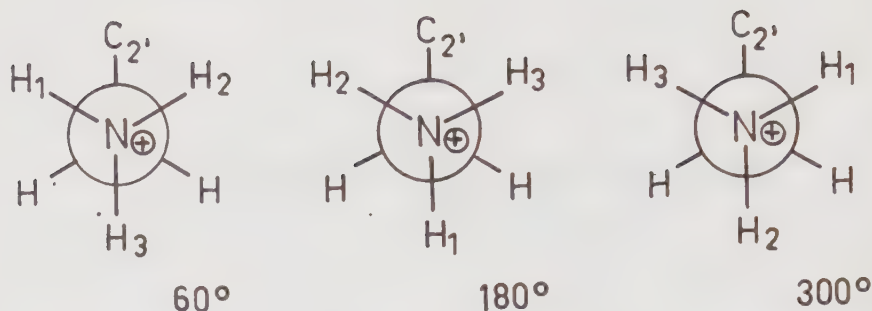


Pullmann et al.⁹⁾ berichten, daß der bevorzugte Wert des Torsionswinkels ϕ 0° beträgt, d.h. das Wasserstoffatom der Hydroxy-Gruppe befindet sich überwiegend in einer Ebene mit dem Indol-Ring.

Von größerem Interesse ist die Betrachtung der Ethylamin-Seitenkette. Prinzipiell sind hier drei variable Torsionswinkel festzustellen (1): τ_1 ($C_2 - C_3 - C_2' - C_1'$), τ_2 ($C_3 - C_2' - C_1' - N$) und ($C_2' - C_1' - N - H$). Wie Pullmann et al.⁹⁾ durch eine große Zahl theoretischer und experimenteller Ergebnisse in ähnlichen Fällen zeigen, ist es möglich, für das Serotonin-Kation die NH_3^+ -Gruppe in einer gestaffelten Konformation in Beziehung zur $C_2 - C_1$ Achse ($\tau_3 = 60^\circ$, 180° oder 300°) anzunehmen (Schema 1).

Damit reduzierten sich die Möglichkeiten weiterer Konformationsvariationen auf die restlichen beiden Torsionswinkel τ_1 und τ_2 .





Schema 1: Gestaffelte Konformation der NH_3^+ - Gruppe des Serotonin-Kations in der NEWMAN-Projektion.

Basierend auf Untersuchungen zur Dual-Rezeptor-Theorie für Acetylcholin von Smith, Smail und Stenlake berechnet Kier¹⁰⁾ die nach der Extended Hückel Molecular Orbital Theory (EHT) energetisch wahrscheinlichste Konformation für das Serotonin. Diese Berechnungen werden für den Winkel τ_1 alle 45°, also bei 45°, 90°, 135°, 180° durchgeführt und ergeben ein Energieminimum zwischen 45° und 90°. Danach variiert man den Winkel τ_2 um jeweils 90°, also 90°, 180°, 270°, 360° und zwar einmal bei fixiertem τ_1 90° und einmal τ_1 45°. Kier¹⁰⁾ ermittelt hierbei ein Energieminimum bei 180° und kommt so zu dem Ergebnis, daß Serotonin bevorzugt in der all-trans-Form vorliegen soll. Auf diesen Überlegungen basierend entwickelt er ein Serotonin-Rezeptormodell, auf das die Atomabstände der Heteroatome zueinander der errechneten Konfiguration übertragen werden (Abbildung 1).

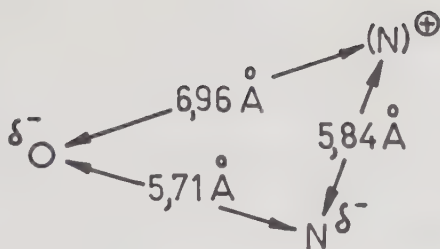
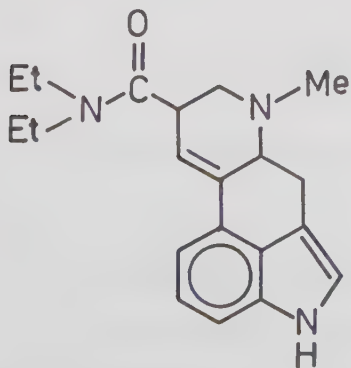
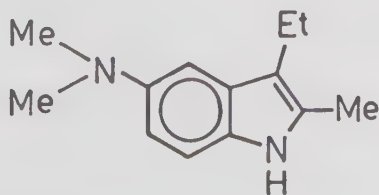


Abb. 1: Vorgeschlagene strukturelle Verhältnisse am Serotonin-Rezeptor nach Kier¹⁰⁾.

Bei der Betrachtung zweier Serotoninantagonisten, dem LSD (2) und dem Medmain (3) kommt Kier¹⁰⁾ zu dem Schluß, daß der Abstand zwischen zwei Heteroatomen im Molekül von Bedeutung sein könnte. Dabei bleiben chemische Eigenschaften der beiden Antagonisten wie z.B. ihre unterschiedliche Basizität unberücksichtigt. Zwischen dem Amino- und Indol-Stickstoffatom beträgt der Abstand im Falle des LSD 6 ± 0.2 Å und beim Medmain 5.7 Å.



2



3

Kang und Cho¹¹⁾ stellen ähnliche Berechnungen nach der Intermediate Neglect of Differential Overlap Molecular Orbital (INDO) Methode an. Dabei werden die Winkel τ_1 und τ_2 simultan um 30° und teilweise um jeweils 15° im Uhrzeigersinn gedreht. Energie-Kontur-Diagramme für Serotonin und seine kationische Form werden angefertigt. Daraus ergibt sich, daß die für diese Methode stabilste Form vorliegt, wenn τ_1 annähernd 90° (oder 270°) und τ_2 annähernd 60° (l-gauche), sowie 300° (r-gauche) groß sind. Die größere Stabilität der gauche-Konformation gegenüber der trans-Form soll - vermuten Kang und Cho¹¹⁾ - von einer Wechselwirkung zwischen positiv geladenem Amin-Wasserstoff und π -Indol-Base herrühren.

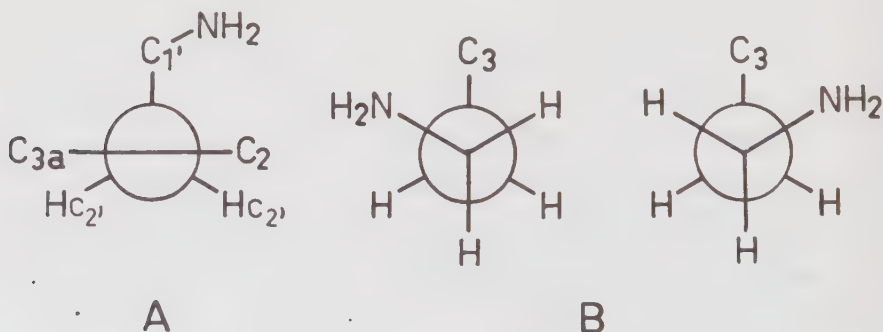


Abb. 2: Serotonin in der NEWMAN-Projektion.

A: $\tau_1 = 90^\circ$

B: $\tau_2 =$ l-gauche und r-gauche nach Kang und Cho¹¹⁾.

Pullmann et al.⁹⁾ vergleichen die EHT- und INDO-Berechnungen sowie eigene Ergebnisse nach der Perturbative Configuration Interaction using Localized Orbital (PCILO) Methode mit verfügbaren experimentellen Daten aus Röntgen-Kristallographischen Studien. Nach der PCILO-Methode ergeben sich für Serotonin

energetisch günstige Positionen für $\tau_1 = 140^\circ$, $\tau_2 = -20^\circ$ ($\tau_1 = -140^\circ$, $\tau_2 = 20^\circ$) und $\tau_1 = 100^\circ$, $\tau_2 = 60^\circ$ ($\tau_1 = -100^\circ$, $\tau_2 = -60^\circ$). Röntgen-Kristallographische-Experimente zeigen für den Serotonin-Kreatinin-Sulfat-Komplex die Werte $\tau_1 = 13.3^\circ$, $\tau_2 = 172.6^\circ$, für Serotonin-Pikrat-Monohydrat $\tau_1 = 112.5^\circ$, $\tau_2 = -66.6^\circ$ und für Tryptaminhydrochlorid $\tau_1 = 110.8^\circ$, $\tau_2 = -60.5^\circ$. Nach der PCILO-Methode wird ein Energie-Kontur-Diagramm erstellt, in das die abweichenden Ergebnisse der anderen Methoden zum Vergleich eingetragen werden (Abbildung 3).

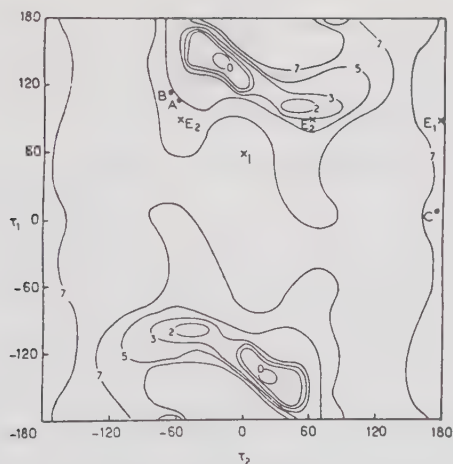


Abb. 3: PCILO-Energie-Kontur-Diagramm für Serotonin-Kation.

Die Isoenergiekurve in Kilokalorien pro Mol, bezogen auf das allgemeine Energieminimum als 0.

E_1 : Energieminimum nach EHT

E_2 : Energieminimum nach "verbesserter" EHT

i: Energieminimum nach INDO

A: Tryptamin

B: Serotonin-Pikrat-Monohydrat

C: Serotonin-Kreatinin-Sulfat

} Röntgenkristall-
struktur

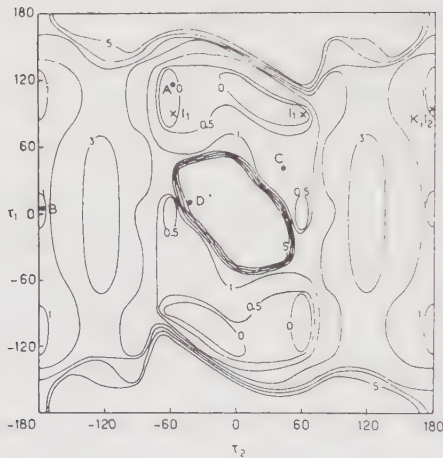


Abb. 4: PCILO-Energie-Kontur-Diagramm für neutrales Serotonin und 5-Methoxytryptamin

i_1 : Energieminimum nach INDO

A: 5-Methoxytryptamin

B: Melatonin

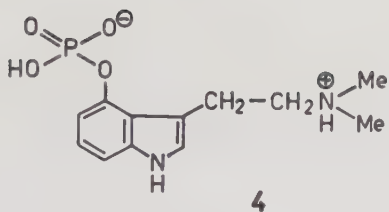
C: Clearamine

D: Reserpin

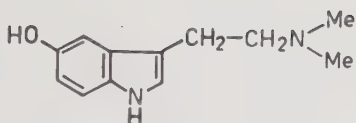
Röntgen-Kristall-
Struktur

Pullmann et al.⁹⁾ postulieren aufgrund der PCILO Berechnungen und den Resultaten der Röntgen-Kristallographischen Untersuchungen fünf Untergruppen bei Serotoninanalogen Verbindungen:

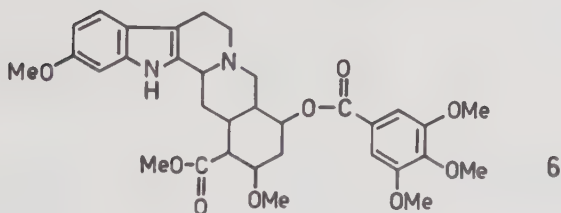
- 1) ionische Derivate mit terminaler NH_3^+ -Gruppe
- 2) neutrale Derivate mit terminaler NH_2 -Gruppe
- 3) ionische Derivate mit terminaler $\text{NH}^+(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe
(Psilocybin-Typ) (4)
- 4) neutrale Derivate mit terminaler $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe
(Bufotenin-Typ) (5)
- 5) andere z.B. LSD (2), Reserpin (6)



4



5



6

Auch nach der PCILO-Methode scheint die gestaffelte Konformation die günstigste zu sein, jedoch sind je nach Untergruppen größere Abweichungen in den Größen der Torsionswinkel τ_1 und τ_2 möglich.

Einen weiteren Einfluß auf die sterische Anordnung des Serotonins können auch pH-Wert, Temperatur oder Lösungseffekte, die eine wichtige Rolle in biologischen Systemen spielen, nehmen.

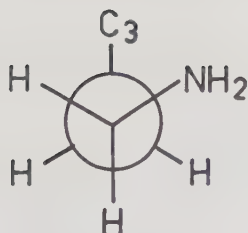
Kumbar und Sankar¹²⁾ berichten über Konformationsberechnungen nach der "Empirischen Methode", die auf empirischen Potentialfunktionen basiert und die oben genannten Parameter berücksichtigt. Danach soll das Konformationsverhalten über eine Dielektrizitätskonstante wie ein Lösungsvorgang verstanden werden. Auch nach dieser Untersuchung ist eine gauche-Form bevorzugt, steigt jedoch die Dielektrizitätskonstante, wird die Energiebarriere zwischen der gauche-

und trans-Form geringer, d.h. Übergänge wären möglich.

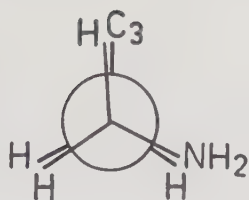
In der letzten Zeit haben die oben genannten Autoren ihre Methoden weiter verfeinert, aber keine neuen Erkenntnisse gewonnen, die von den bisherigen im wesentlichen abweichen. Die vorstehenden Betrachtungen gehen hauptsächlich auf die Zustände "freier" oder kristalliner Formen des Serotonins ein, die aber nicht für die tatsächlichen Zustände am Rezeptor repräsentativ sein müssen. Eine entsprechende Anordnung des Rezeptors könnte eine Wechselwirkung (Schlüssel-Schlosselloch) mit einer energiereicheren als der freien Form des Agens erfordern. Gelingt es, eine energiereichere Konformation mit einem Substituenten zu fixieren, so müßte er so beschaffen sein, daß durch ihn eine eventuelle Bindung des fixierten Moleküls an den Rezeptor nicht gestört wird. Dieses könnte durch geeignete Rezeptor-Bindungsstudien getestet werden.

Verdeutlichen wir uns anhand der NEWMAN-Projektionsformeln die möglichen Konformationsübergänge während einer Drehung um 360° , so erkennen wir zwischen den gauche- und trans-Formen die energiereicheren ekliptischen Anordnungen (siehe Schema 2).

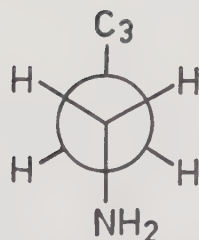
Prinzipiell sind zwei verschiedene, cis- und "schiefe", ekliptische Konformationen denkbar. Die "schief" ekliptische Übergangsposition läßt sich durch ein Norbornan-Gerüst fixieren, so daß der Winkel τ_1 einzig variabel bleibt.



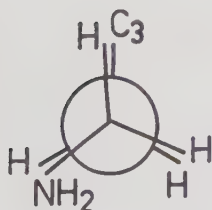
r-gauche



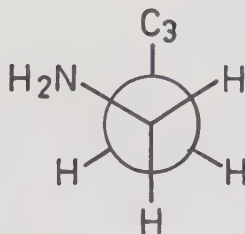
ekliptisch



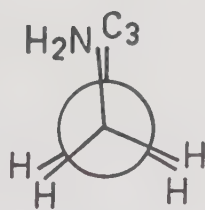
anti (trans)



ekliptisch



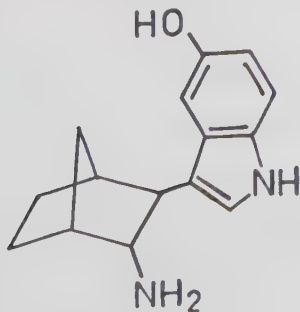
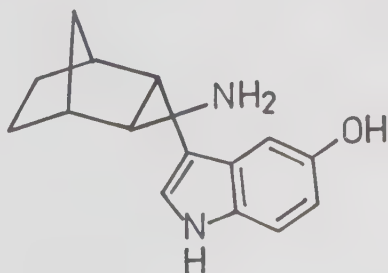
l-gauche



ekliptisch

Schema 2:

Für diese sterisch fixierten Serotonine sind zwei Isomere möglich: das 2-endo-Amino-3-exo-(5'-hydroxy-indol-3'-yl)-bicyclo-[2.2.1]heptan (**7**) und das 2-exo-Amino-3-endo-(5'-hydroxyindo-3'-yl)-bicyclo-[2.2.1]heptan (**8**).

**7****8**

Ausgehend von dem Kier'schen Rezeptormodell kann man den Winkel τ_1 variieren und die Atomabstände vergleichen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Å Abstände zwischen den Heteroatomen der Bicyclo [2.2.1]heptan-Serotoninanaloge.

$$N^{\delta-} - O^{\delta-} = 5.7 \text{ Å}$$

τ_1	E n d o - A m i n o		E x o - A m i n o	
	$N^+ - N^{\delta-}$	$N^+ - O^{\delta-}$	$N^+ - N^{\delta-}$	$N^+ - O^{\delta-}$
0°	5.8 Å	6.0 Å	5.5 Å	5.7 Å
60°	5.7 Å	7.3 Å	5.6 Å	5.5 Å
90°	5.3 Å	7.8 Å	5.5 Å	6.0 Å
120°	5.2 Å	8.0 Å	5.4 Å	6.7 Å
180°	5.3 Å	8.2 Å	5.2 Å	7.0 Å

Die Abstände der Atome werden mit Hilfe von Dreiding-Modellen näherungsweise ermittelt.

Die gemessenen Abstände lassen die Frage interessant erscheinen, ob die "schief"-ekliptische Konformationen 7 und 8 an Serotonin-Rezeptoren gebunden werden und sie eventuell bei der Aktivität serotonerger Substanzen eine Rolle spielen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, durch Synthese und pharmakologische Prüfung dieser Norbornanderivate zur Klärung des Problems beizutragen.

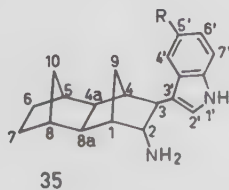
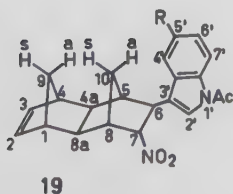
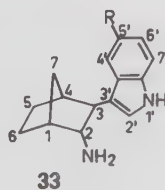
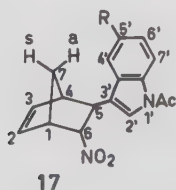
2. CHEMISCH-THEORETISCHER TEIL

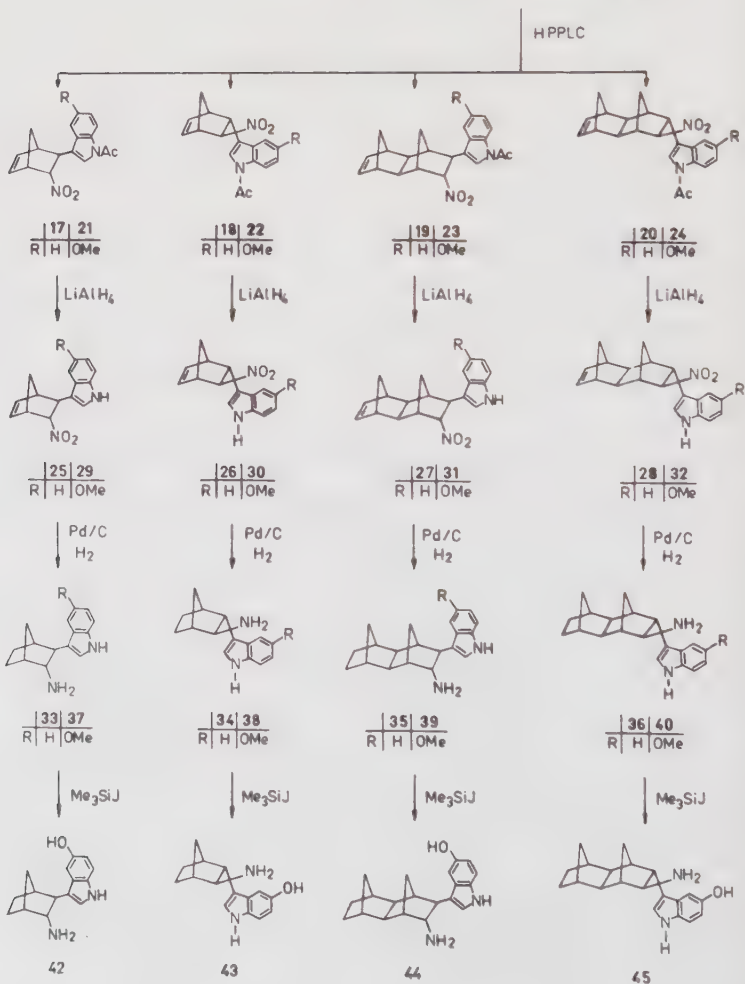
=====

2.1. Syntheseplan

Anhand des Syntheseweges der entsprechenden Tryptaminverbindungen werden die sterisch fixierten Serotonine bis zu den Vorstufen 37 - 40 über eine DIELS-ALDER-Reaktion, Isomerentrennung sowie Reduktion analog dargestellt. Durch eine anschließende Etherspaltung erhält man die eigentlichen Serotoninanaloge 42 - 45, deren Syntheseweg in Schema 3 dargestellt ist.

Abweichend von der IUPAC-Schreibweise werden die einzelnen Verbindungen in Schema 3 zur besseren Übersicht in einer einheitlich räumlichen Schreibweise dargestellt. Die korrekte Zählweise wird exemplarisch für die Norbornen-Derivate an Verbindung **17**, für die Norbornan-Derivate an Verbindung **33**, für die Dimethanonaphtahlin-Derivate an Verbindung **19** sowie für die Perhydro-dimethanonaphthalin-Derivate an Verbindung **35** wie folgt demonstriert:





Schema 3: Synthesepplan

2.2. Synthese von 3-(β -Nitrovinyl)indol (13)

In Anlehnung an die Arbeit von Mndzhoyan und Papayan¹³⁾ wird **13** aus Indol-3-carboxaldehyd und Nitromethan synthetisiert. Die erfolgte Umsetzung läßt sich dünnschichtchromatographisch anhand der erhaltenen violetten Kristalle mit dem R_F -Wert 0.45 (Fließmittel: Toluol/Ethylacetat 8 : 2) nachweisen (Ausgangsprodukt: $R_F = 0.28$).

Die Struktur von **13** wurde durch IR-, NMR- und Massenspektren bewiesen und die Reinheit durch Elementaranalyse gesichert.

Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man die olefinischen Protonen der Nitrovinyl-Gruppe in 3-Stellung des Indols als AB-System bei 7.92 bzw. 8.39 ppm. Die Kopplungskonstante von 15 Hz beweist die trans-Anordnung.

Die eindeutige Zuordnung der Signale zum α - bzw. β -H ist erst nach einer zusätzlichen Synthese möglich, da der Indolsubstituent in den einschlägigen Tabellenwerten³¹⁾ zu den Additivitätsregeln nicht aufgelistet ist. Dabei wird unter den gleichen Bedingungen Indol-3-carboxaldehyd mit Nitromethan [D_3] umgesetzt. Das von den erhaltenen Kristallen aufgenommene 250 MHz- ^1H -NMR-Spektrum zeigt für das verbliebene α -H ein Singulett bei 8.39 ppm. Damit steht zweifelsfrei fest, daß im ^1H -NMR-Spektrum von **13** das Dublett bei 8.39 ppm dem α -H und das bei 7.92 ppm dem β -H zugeordnet werden muß. Das Proton in 2-Stellung am Indol erscheint als Singulett bei 8.13 ppm.

Die Protonen in 4,5,6- und 7-Stellung bilden ein System höherer Ordnung.

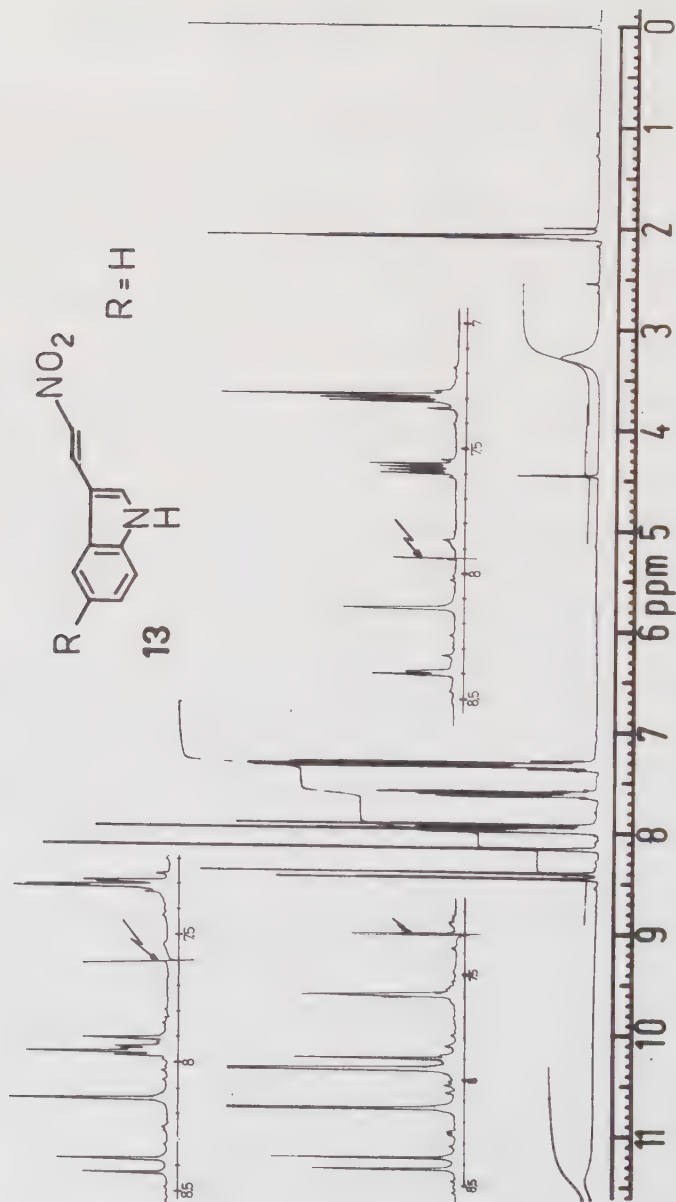


Abb. 5: 250 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **13** in $[\text{D}_6]\text{Aceton}$,
und anschließende Entkopplungsexperimente.

Die durchgeführten Entkopplungsexperimente erlauben eine Zuordnung der Protonen in Position 5 und 6 zu der Signal-Gruppierung bei 7.31 ppm. Das Proton in Position 7 tritt bei 7.58 ppm und das Proton in Position 4 bei 7.94 ppm in Resonanz (siehe Abb. 5). Eine detailliertere Erörterung findet im Rahmen der Spektrendiskussion in Kapitel 2.4., Seite 20 statt.

Das Massenpektrum zeigt als Basispeak die Masse $m/z = 141$, was auf eine Abspaltung von NO_2^+ und H^+ aus der Molmasse $m/z = 188$ schließen läßt. Anschließend wird ein Mol Acetylen eliminiert, woraus das Bruchstück $m/z = 115$ resultiert. Diese beiden Abbauschritte sprechen für die gelungene Reaktion. Für das Fragment $m/z = 115$ lassen sich ringoffene Strukturen diskutieren und die Abspaltung eines weiteren Mols Acetylen führt zum Bruchstück $m/z = 89$.

Die weiteren Abbauewege sind nur von untergeordneter Bedeutung.

Im Infrarotspektrum erkennt man die $\text{C} = \text{C}$ Streckschwingung der Nitrovinylgruppierung im Bereich von $1600 - 1620 \text{ cm}^{-1}$, überlagert von der $\text{C} = \text{C}$ Streckschwingung im heterocyclischen Aromaten³¹⁾, die auch bei 1475 cm^{-1} auftritt. Die Lage der Absorptionsbande für die $\text{C} = \text{C}$ Deformationsschwingung bei 970 cm^{-1} bestätigt die trans-Substitution. Bei 3410 cm^{-1} liegt das Signal für die N-H Valenzschwingung des Indols und das der dazugehörenden Deformationsschwingung bei 1580 cm^{-1} . Die Nitrogruppe läßt sich anhand der sich überlagernden $\text{C}-\text{NO}_2$ Streckschwingung und der NO_2 Streckschwingung im Bereich $1330 - 1280 \text{ cm}^{-1}$ interpretieren.

2.3. Synthese von 5-Methoxy-3-(β -nitrovinyl)indol (14)

Analog zu 13 wird die Verbindung 14 aus 5-Methoxy-indol-3-carboxaldehyd und Nitromethan synthetisiert. Man erhält 14 als orangefarbene Kristalle, die in der dünnsschichtchromatographischen Untersuchung einen R_f -Wert von 0.47 (Fließmittel: Toluol/Ethylacetat 8 : 2) ergeben (Ausgangsprodukt R_f = 0.32). Der Strukturbeweis von der Verbindung 14 erfolgte durch $^1\text{H-NMR}$ -, Massen- und IR-Spektrometrie.

Das Indolproton erkennt man im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum als breites Signal bei 11.28 ppm, die olefinischen Protonen der Seitenkette als AB-System bei 8.38 (αH) und 7.85 ppm (βH) (vergl. Seite 15) und das Proton in 2-Stellung am Indol als Dublett bei 8.11 ppm. Die Protonen der Methoxygruppe in 5-Stellung erscheinen als Singulett bei 3.92 ppm.

Die restlichen Protonen am Indolsystem bilden ein AMX-System. Das Proton in 6-Stellung erscheint als Doppeldublett (J = 11/3 Hz) bei 6.94 ppm. Das Proton in 7-Position tritt bei 7.49 ppm in Resonanz (J = 11 Hz), während das Resonanz-Signal für das Proton in Position 4 bei 7.4 ppm als Dublett (J = 3 Hz) erscheint.

Der Molpeak (m/z = 218) ist gleichzeitig der Basispeak, aus welchem unter Formaldehyd-Eliminierung das Fragment m/z = 188 hervorgeht, dessen folgender Abbau analog zur Verbindung 13 verläuft.

Ein weiterer Fragmentierungsweg ausgehend von der Molmasse führt über NO_2 - und H-Abspaltung zum Bruchstück m/z = 171, von dem man zum einen unter Formaldehyd-Eliminierung zum Fragment m/z = 141 und zum anderen unter Acetylen-Abspaltung

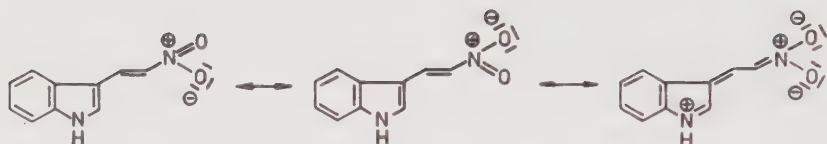
zum Fragment $m/z = 145$ gelangt. Die weiteren Abbauten vollziehen sich nach den bereits diskutierten Mechanismen.

Die Banden im IR-Spektrum lassen sich wie bei Verbindung **13** zuordnen. Charakteristisch ist eine starke Absorptionsbande bei 1210 cm^{-1} für die C-O-C-Streckschwingung der Ethergruppierung.

2.4. N-Acetylierung des Indols **13** (**15**)

Nach dem ursprünglichen Syntheseplan sollen die Vinylverbindungen **13** und **14** in Anlehnung an die Arbeit von Sparfeldt¹⁴⁾ in einer DIELS-ALDER-Reaktion zu den entsprechenden Norbonenderivaten umgesetzt werden. Die dafür benötigte "elektronenarme" Doppelbindung als Dienophil stellt die Vinyl-Gruppe mit dem elektronegativen Nitro-Substituenten dar. Dien ist Cyclopentadien. Aus mehreren Versuchen unter unterschiedlichen Bedingungen resultiert stets nur das Ausgangsprodukt. Aufgrund des mesomeriestabilisierten Aza-Polymethin-Merocyanin-Systems (siehe Schema 4) zwischen dem Indolstickstoff-Atom und dem einen Sauerstoff-Atom der Nitrogruppe ist die entsprechende Doppelbindung offenbar nicht mehr angreifbar. Der -M-Effekt der Nitrogruppe kommt nicht mehr in gewünschter Weise zum Tragen.

Durch die Blockierung des freien Elektronenpaares am Indolstickstoff-Atom mit einem elektronegativen Substituenten ist der ausgleichende Mesomerieeffekt gehindert und die Vinyl-Gruppe wird durch den sich auswirkenden -M-Effekt



Schema 4: 3-β-Nitrovinylindol in seinen mesomeren Grenzstrukturen.

der Nitrogruppe angreifbar. Dies gelingt durch eine Acetylierung des Indols in 1-Stellung. Die entsprechende N-Acetyl-Verbindung ist nach der Vorschrift von Bulatova und Suvorov¹⁵⁾ synthetisiert worden. Man erhält die Verbindung 15 als gelbe, nadelförmige Kristalle, die in der dünnschichtchromatographischen Untersuchung einen R_f -Wert von 0.47 (Fließmittel: Toluol/Ethylacetat 8 : 2) ergeben (Ausgangsprodukt: 13, $R_f = 0.45$).

Die Struktur und Reinheit der Substanz ist durch Spektren und Elementaranalyse gesichert.

Im Vergleich zur Verbindung 13 sind im 250 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 15 die Protonensignale der Vinyl- und der Indol-Gruppierung durch den Einfluß der Acetyl-Gruppe zu tiefem Feld verschoben. Deren Protonen erscheinen als Singulett bei 2.79 ppm.

Die Daten der chemischen Verschiebung sind aus Tabelle 2 ersichtlich.

Tab. 2: Chemische Verschiebung von 13 und 15

 (δ/ppm) ($[\text{D}_6]\text{Aceton}$)

13		15	
Proton in Position	δ/ppm	Proton in Position	δ/ppm
7	7.58	7	8.49
4	7.94	4	8.05
6	7.31	6	7.48
5	7.31	5	7.45
2	8.13	2	8.61
β	7.92	β	8.06
α	8.39	α	8.32

Die Protonen der Nitrovinylgruppe bilden wie bei Verbindung 13 ein AB-System.

Für die Protonen in 4,5,6 und 7-Stellung wird ein ABXY-System postuliert und durch anschließende Entkopplungsexperimente untermauert. Abbildung 6 (Seite 22) zeigt die gespreizten Spektren zu den nachfolgend geschilderten Experimenten.

Nach dem Einstrahlen der Resonanzfrequenz bei 7.47 ppm (A,B-Teil, Protonen in 5- und 6-Stellung) koppeln nur noch die Protonen 4 (X-Teil) und 7 (Y-Teil) miteinander. Aufgrund der niedrigen Kopplungskonstante für eine para-Kopplung ($J_{\text{XY}} = 0.9 \text{ Hz}$) erkennt man im gespreizten Spektrum nur verbreiterte Singulets bei 8.05 (Proton 4) und 8.49 ppm (Proton 7).

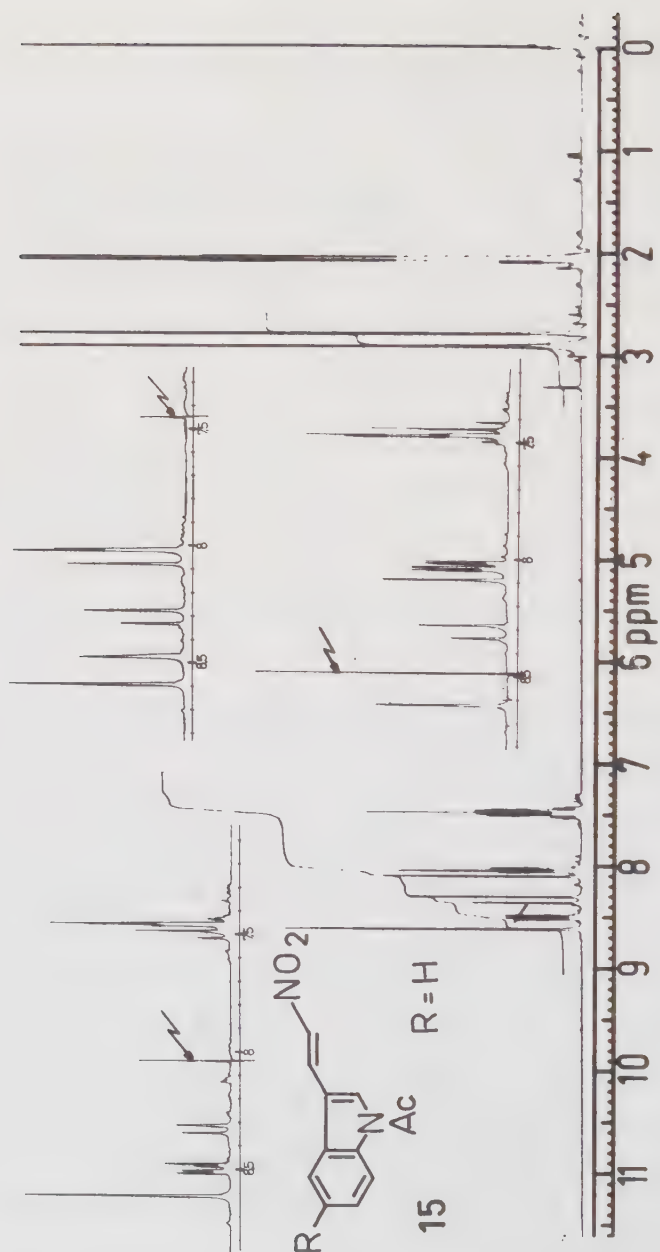


Abb. 6: 250 MHz ^1H -NMR-Spektren von 15 in $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ und der anschließenden Spin-Spin-Entkopplungen.

Die bei 8.04 ppm (X-Teil) eingestrahlte Resonanzfrequenz vereinfacht das Aufspaltungsmuster wie folgt: Das Proton in 7-Stellung zeigt eine ortho-Kopplung mit dem in Position 6 ($J_{B,Y} = 7$ Hz) und meta mit dem in Position 5 ($J_{A,Y} = 2$ Hz) und zeigt als Signal ein Doppeldublett bei 8.49 ppm.

Das Proton in 6-Stellung koppelt jeweils ortho mit dem in Position 7 und dem in Position 5 ($J_{A,B} = 7$ Hz), während das Proton in 5-Stellung neben der ortho-Kopplung mit dem in 6-Stellung eine meta-Kopplung mit dem Proton in Position 7 aufweist. Die daraus resultierenden Doppeldubletts überlagern sich teilweise bei 7.48 (B-Teil) und 7.45 (A-Teil).

Im Fall der Resonanzfrequenzeinstrahlung bei 8.49 ppm (Y-Teil) koppelt das Proton in 4-Stellung (X-Teil) ortho mit dem in Position 5 ($J_{AX} = 7$ Hz) und meta mit dem in Position 6 ($J_{BX} = 2$ Hz) und zeigt ein Doppeldublett bei 8.05 ppm. Die Signale für die Protonen in 5- und 6-Stellung überlagern sich wieder, jedoch wie erwartet mit umgekehrtem Aufspaltungsmuster.

Die gleichen Spin-Spin-Entkopplungsexperimente werden für die Verbindung **13** durchgeführt.

Die Zuordnung der Signalgruppen im ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **13** wird aus dem Vergleich der chemischen Verschiebung bei den Verbindungen **13** und **15** deutlich. Die Protonen in 4,5- und 6-Stellung werden bei **15** durch den Einfluß der Acetylgruppe in Position 1 gegenüber **13** in einer Größenordnung von 0.11 - 0.17 ppm nach tiefem Feld verschoben.

Die stärkere Tieffeldverschiebung von 0.91 ppm beim Proton in Position 7 ist auf den Anisotropieeffekt der Acetylgruppe zurückzuführen. Das Massenspektrum zeigt die Masse $m/z = 43$

Ausgangssubstanz nur eine schwache Umsetzung. Austausch des Lösungsmittels gegen DMFA, Methanol und Tetrachlorkohlenstoff zum einen und Veränderungen der Reaktions-temperatur zum anderen haben keine Verbesserung gebracht. Auch eine Erhöhung des Dicyclopentadienanteils bewirkt nichts. Ein Ausschluß von Luftsauerstoff wie in einer Arbeit von Beugelmans-Verrier und Royer¹⁶⁾ über die Synthese von Säuren aus der Reihe der Indol-substituierten Norbornene beschrieben, ergibt zwar eine Verbesserung, aber keine quantitative Umsetzung. Gleiches kann für die Verwendung von Cyclopentadien gesagt werden, das durch eine vorausgehende Destillation des Dicyclopentadiens gewonnen wird¹⁷⁾. Eine neue Versuchsreihe mit Toluol als Lösungsmittel, Stickstoffatmosphäre, frisch destilliertem Cyclopentadien im Überschuß, unter erhöhtem Druck von 10 bar, bei 150°C zeigt im Dünnschichtchromatogramm eine deutliche Verschiebung des Verhältnisses Ausgangs- zu Reaktionsprodukt zu Gunsten des Reaktionsproduktes. Eine Verlängerung der Reaktionszeiten über 16 Stunden hinaus führt zu Zersetzung. Der Druck stellt damit den zu variierenden Parameter dar. Nach mehreren Versuchen mit sukzessiv gesteigerten Drücken erweisen sich 100 bar als Optimum für eine quantitative Umsetzung. Man erhält das Reaktionsprodukt als braunes Öl, das in dünn-schichtchromatographischen Untersuchungen auf die Anzahl der enthaltenen Komponenten untersucht wird. Dabei ergibt das Hauptreaktionsprodukt in den zuerst verwendeten Standardfließmitteln eine langgezogene Fluoreszenzlöschung, in der die beiden Bicycloheptenen-Isomere vermutet werden. Durch Verwendung anderer Fließmittel unterschiedlicher Polarität zur Unterscheidung der vermuteten zwei Produkte gelingt es zu-

Tab. 3: Chemische Verschiebung von 14 und 16

 (δ/ppm) ($[\text{D}_6]\text{Aceton}$)

14		16	
Proton in Position	δ/ppm	Proton in Position	δ/ppm
7	7.49	7	8.34
4	7.4	4	7.45
6	6.94	6	7.06
2	8.11	2	8.53
β	7.85	β	8.03
α	8.38	α	8.28

Die massenspektroskopischen Abbauten folgen den unter 2.3. und 2.4. diskutierten Wegen. Im IR-Spektrum fehlt die breite NH-Absorptionsbande bei 3240 cm^{-1} . Für die $\text{C}=\text{O}$ Streckschwingung der Acetylgruppe in 1-Stellung tritt eine starke Bande bei 1710 cm^{-1} auf.

2.6. Synthese von bicyclischen 5-exo-6-endo- bzw. 5-endo-6-exo-indolyl-nitro-heptenen (17, 18) und 6-exo-7-endo- bzw. 6-endo-7-exo-indolyl-nitro-dimethanonaphthalinen (19, 20)

Versuche, die Verbindungen 17 und 18 unter den von Sparfeldt¹⁴⁾ ermittelten Bedingungen zu synthetisieren, zeigen in der dünn-schichtchromatographischen Kontrolle neben einem hohen Anteil

(Acetyl) als Basispeak, der nach einer Oniumspaltung aus der Molmasse $m/z = 230$ entsteht. Ein zweiter Abbauweg führt nach Abspaltung eines Mols Keten als Neutralteil zur Masse $m/z = 188$, die wie im Kapitel 2.2. (Seite 15) beschrieben, weiter abgebaut wird.

Im IR-Spektrum fehlt die Bande für die N-H-Streckschwingung im Indol-Ring. (Charakteristisch ist die Absorptionsbande bei 1710 cm^{-1} , die der C = O Streckschwingung der Acetylgruppe zugeordnet wird.

2.5. N-Acetylierung des Methoxyindols 14 (16)

Die Darstellung der Verbindung 16 gelingt unter den gleichen Bedingungen wie bei 2.4. (Seite 19) beschrieben. Verbindung 16 bildet gelbe, nadelförmige Kristalle, die in der dünnschichtchromatographischen Untersuchung einen R_f -Wert von 0.49 (Fließmittel: Toluol/Ethylacetat 8 : 2) ergeben (Ausgangsprodukt: $R_f = 0.47$).

Die gelungene Reaktion ist im ^1H -NMR-Spektrum durch das Auftreten des entsprechenden Acetyl-Signals erkennbar, ferner durch den Molpeak und den Basispeak $m/z = 43$ im Massenspektrum.

Im 250 MHz ^1H -NMR-Spektrum erscheint die Acetylgruppe als Singulett bei 2.74 ppm und das Proton in Position 2 am Indol auch als Singulett bei 8.53 ppm.

Die weitere Interpretation des Spektrums erfolgt in gleicher Weise wie bei 14. Die Daten der chemischen Verschiebung im Vergleich zu 14 können aus Tabelle 3 entnommen werden.

erst drei, dann jedoch vier Fluoreszenzlösungen mit unterschiedlichen R_F -Werten als Hauptreaktionsprodukte zu differenzieren.

Eine Zusammenfassung der dünnschichtchromatographischen Untersuchungen und ihren Ergebnissen bieten die Tabellen 4 und 5, sowie Abbildung 7.

2.6.1. Versuche zur Auftrennung der Isomerengemische 17 - 20 durch Kristallisation

Die von Sparfeldt¹⁴⁾ beschriebene Methode der fraktionierten Umkristallisation aus Ethanol wird nachvollzogen, führt aber nicht zum gewünschten Erfolg. Man erhält ein zähflüssiges Öl, das ein Gemisch aller im DC gefundener Komponenten darstellt.

Die Umkristallisationsversuche müssen bei möglichst niedriger Temperatur vorgenommen werden, um die Umlagerung der exo-Nitro-Verbindungen zu den endo-Nitro-Verbindungen bei Temperaturen über 60°C zu vermeiden. Derartige Beobachtungen sind von Woodward et al.¹⁸⁾, Craig et al.¹⁹⁾, Berson et al.²⁰⁾, Alder et al.²¹⁾ und Kwart et al.²²⁾ bei Norbornen-Derivaten gemacht worden. Diese Bedingung stellt ein Hindernis für ein optimales Umkristallisieren dar.

Weitere Umkristallisationsversuche aus Ether/Petrolether, Chloroform/Ether, Methanol/Ether, Aceton, Ethanol/Wasser, Methanol/Aceton führen auch nur zur oben beschriebenen Resultat.

Auch die von Beugelmans-Verrier et al.¹⁶⁾ geschilderte Methode wird nachgearbeitet und führt zu keinem greifbaren Ergebnis.

Tab. 4: Fließmittel unterschiedlicher Polarität und ihre Auftrennungsmöglichkeiten bei dünnschichtchromatographischen Untersuchungen des DIELS-ALDER-Reaktionsproduktes aus 2.6.

Nr.	Fließmittel	Verhältnis	Auftrennung
1	Ether/Petrolether	1 : 1	-
2	Chloroform/Ether	9 : 1	-
3	Ether/Chloroform	3 : 2	-
4	Chloroform/Aceton	9 : 1	-
5	Benzol		-
6	Benzol/Chloroform	3 : 2	-
7	Benzol/Chloroform	1 : 1	-
8	Benzol/Chloroform/Methanol	1 : 3 : 2	-
9	Benzol/Methanol	9 : 1	+
10	Cyclohexan/Aceton	8 : 2	-
11	Cyclohexan/Ethylacetat	8 : 2	-
12	Toluol/Ethylacetat	8 : 2	+ +

Tab. 5: Auswertung des Dünnschichtchromatogramms im Fließmittel 12

Fluoreszenzlösung	R _f -Wert	Hauptreaktionsprodukt
d	0.76	-
4	0.57	+
3	0.53	+
2	0.49	+ +
1	0.45	+ +
c	0.27	-
b	0.21	-
a	0	-

————— ← Fließmittelfront

d  blaue Fluoreszenz

4
3
2
1  } starke Fluoreszenzlöschung

c  gelb
b  grüne Fluoreszenz

a  braun

————— ← Startlinie

—————

Abb. 7: Dünnschichtchromatogramm in Fließmittel 12 des
DIELS-ALDER-Reaktionsproduktes aus 2.6.

2.6.2. Auftrennung der Isomerengemische 17 - 20 durch chromatographische Methoden

Anhand der Erkenntnisse aus den dünn-schichtchromatographischen Untersuchungen und den mißlungenen Umkristallisationsversuchen soll das als Reaktionsprodukt angefallene Öl durch chromatographische Methoden aufgetrennt oder zumindest gereinigt werden, um eventuell ein Umkristallisieren zu ermöglichen.

Erste Versuche zur Auftrennung werden mit dem Öl über eine 30 cm lange (ϕ 2.8 cm) mit Kieselgel (Korngröße 0.2-0.5 mm) beschickte Säule und Toluol/Methanol 9.5 : 0.5 als Elutionsmittel gemacht. Die gesammelten Fraktionen werden dünn-schichtchromatographisch untersucht. Sie enthalten die schon bekannten Komponenten. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man ein bernsteinfarbenes Öl. Aus dieser Tatsache läßt sich schon rein optisch ein Reinigungseffekt erkennen, zumal auch am Säulenkopf dunkelbraune Verschmutzungen zurückgeblieben sind.

Ein ^1H -NMR-Übersichtsspektrum wird angefertigt. Für eine gelungene Umsetzung sprechen die Signale bei ca. 6.7 ppm (2H) und 6.2 ppm (3H) für die olefinischen Protonen und bei 5.6 ppm für das Proton in 6x-Stellung des endo-Nitro-Norbornens sowie bei ca. 5.9 ppm (2H + 3H) für die olefinischen Protonen und bei 5.2 ppm für das Proton in Stellung 6n des exo-Nitro-Norbornens. Die Zuordnung der Signalgruppen erfolgt aufgrund der Ergebnisse von Sparfeldt¹⁴⁾. Weitere Zuordnungen sind aus dem Übersichtsspektrum nicht möglich. Ziel der nachfolgend geschilderten Bemühungen ist es, eine Trennungsmethode zu erarbeiten, die es ermöglicht, die im DC- und ^1H -NMR als

Hauptreaktionsprodukte identifizierten Substanzen zu isolieren. Dabei soll die Methode nicht nur analytisch, sondern auch präparativ verwendbar sein. In mehreren säulenchromatographischen Trennversuchen hat die Variation der Säulenlänge nur zu einer verstärkten Abtrennung der Fraktion geführt. (siehe Abb. 7, Seite 29). Eine Erhöhung der Trennleistung soll durch die Verwendung kleiner gekörnter Kieselgele erreicht werden. Es werden mehrere Versuche unter Verwendung des Kieselgels Silica Woelm® 63 - 200 μ durchgeführt. Dabei wird nacheinander mit verschiedenen Säulenlängen, Säulendurchmessern, Fließgeschwindigkeiten und verschiedenen polaren Elutionsmitteln gearbeitet. Die besten Trennergebnisse in dieser Reihe sind mit einer Säule von 75 cm Länge und 5.5 cm Innendurchmesser erzielt worden. 10 Gramm des in Kapitel 2.6. auf Seite 26 beschriebenen braunes Öls werden in die Komponenten d, 4+3, 3, 2 und 1 (siehe Abb. 7, Seite 29) aufgetrennt. Die Elutionszeit beträgt 18 Tage, die Fließgeschwindigkeit 1 ml/min. In den ersten 8 Tagen wird mit Cyclohexan/Ethylacetat 98 : 2 eluiert und es gelingt, Fraktion d zu isolieren. Die Polarität des Elutionsmittels wird durch Erhöhung des Ethylacetatanteils auf 10% verstärkt. Innerhalb der nächsten 4 Tage lassen sich die Fraktionen 4+3 und 3 eluieren. Danach wird bis zum 18. Tag mit einem Lösungsmittelgradienten Cyclohexan/Toluol die Polarität des Elutionsmittels vorsichtig gesteigert und man gewinnt die Fraktionen 2 und 1. Von den Fraktionen 4+3 bis 1 wird das Elutionsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen, der jeweilige Rückstand aus Ether/Ethanol umkristallisiert und mittels $^1\text{H-NMR}$ als 20+19, 19, 18 und 17 (siehe Schema 3, Seite 14) identifiziert. Die entsprechenden sterischen Anordnungen der

Verbindungen **17** und **18** lassen sich aus dem Vergleich der ^1H -NMR-Signale für die Protonen in 6-Stellung bei 5.66 ppm für **17** und 5.04 ppm für **18** ableiten. Aufgrund der exo-Stellung bei **17** und der endo-Stellung bei **18** zeigen sie unterschiedliche Kopplungskonstanten. Das Doppeldublett des 6 x-H von **17** hat durch die Kopplung mit dem Proton in Position 1 und dem 5 n-H mit jeweils $J = 4$ Hz die Form eines Triplett. Dagegen erkennt man bei dem Doppeldublett des 6 n-H von **18** eine Kopplung mit dem 5 x-H $J = 4.2$ Hz und die "long range" Kopplung mit dem 7 s-H $J = 1.4$ Hz. Weiterhin kann man feststellen, daß das 6 x-H bei tieferem Feld in Resonanz tritt als das 6 n-H, was mit den von Fraser²³⁾, Williamson²⁴⁾, Wong et al.²⁵⁾, Laszlo et al.²⁶⁾, Subramanian²⁷⁾ und Suhr²⁸⁾ für andere Norbornen-Derivate ermittelten Befunden in Einklang steht. Die Unterschiede in der chemischen Verschiebung zwischen den olefinischen Protonen in 2- und 3-Stellung sind in Übereinstimmung mit den Angaben von Paasivirta²⁹⁾ und Davis et al.³⁰⁾ bei **17** erwartungsgemäß größer als bei **18**. Durch den Einfluß des Anisotropieeffektes der Nitrogruppe in endo-Stellung auf das Proton in Position 2 sind die Unterschiede der Signale der olefinischen Protonen bei relativem Feld bei Verbindung **17** größer als bei **18**.

Im ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ Acton) der Verbindung **19** ist wegen der großen Entfernung keine Beeinflussung des olefinischen Protons in Position 2 durch den Nitro-Substituenten in 7-endo-Stellung mehr zu erkennen. Die olefinischen Protonen weisen daher kaum Unterschiede in der chemischen Verschiebung auf und erscheinen als Multiplett bei 6.08 ppm.

Im Spektrum des Gemisches aus **19** und **20** ($[D_6]Aceton$) zeigen die olefinischen Protonen beider Verbindungen die gleiche chemische Verschiebung, so daß sich die Signale überlagern. Wie die Protonen in 6-Stellung bei den Verbindungen **17** und **18** weisen auch die Protonen in Position 7 der Verbindungen **19** und **20** die gleichen Kopplungsphänomene aufgrund der exo- und endo-Stellung auf. Das 7 x-H von **19** zeigt ein Doppeldublett bei 5.13 ppm in Form eines Triplets mit der Kopplungskonstanten $J = 4$ Hz. Beim Doppeldublett des 7 n-H von **20** bei 4.86 ppm hingegen erkennt man eine Kopplung mit dem 6 x-H $J = 4.8$ Hz und die "long range" Kopplung mit dem 10 s-H $J = 1.4$ Hz. Auch tritt das 7 x-H bei tieferem Feld in Resonanz als 7 n-H. Anhand der Signale bei 6.08 ppm für die olefinischen Protonen der Verbindungen **19** und **20** und bei 5.13 ppm für das 7 x-H von **19** sowie bei 4.86 ppm für das 7 n-H von **20** läßt sich die Zusammensetzung der Fraktionen 4+3 bestimmen. Der Vergleich der Integrale über diesen Signalen ergibt, daß **19** und **20** hier im Verhältnis 3.3 : 1 vorliegen.

Das Verhältnis der einzelnen Verbindungen beider Isomerenpaare im Reaktionsgemisch läßt sich NMR-spektroskopisch anhand der Signale für die olefinischen Protonen bestimmen. Im 270 MHz-Spektrum des vorgereinigten, auf Seite 30 beschriebenen, bernsteinfarbenen Öls zeigen die Protonen in 2.3-Stellung für jedes Isomer eine charakteristische chemische Verschiebung. Die entsprechenden Daten werden in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Tab. 6: Chemische Verschiebung der olefinischen Protonen
von **17**, **18**, **19** und **20** (δ /ppm) ($[D_6]$ Aceton)

Protonen in Position	17 δ /ppm	18 δ /ppm	19 δ /ppm	20 δ /ppm
2	6.73 dd			
3	6.22 dd	6.38 mc	6.11 mc	6.04 mc

Der Vergleich der Integrale über diesen Signalen zeigt, daß **17**, **18**, **19** und **20** in dem untersuchten Gemisch im Verhältnis 3.5 : 2.1 : 8.1 zueinander vorliegen.

Mit dem auf Seite 31 beschriebenen Verfahren gelingt es zwar, die einzelnen Isomere aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren, aber aufgrund der langen Elutionszeit und des unverhältnismäßig hohen Elutionsmittelverbrauchs ist diese Methode für die präparative Praxis nicht geeignet.

Eine spezielle Technik, mit der oftmals schnell Trennungen durchgeführt werden können, die mit den Ergebnissen der Dünnschichtchromatographie vergleichbar sind, ist die Trocken-Säulen-Chromatographie nach Loev et al.³²⁾. Vorteil wäre der geringe Lösungsmittelverbrauch, da hier keine Elution stattfindet.

Mehrere Versuche mit Nylonschlauchfolien von 30 mm flachem Durchmesser, 0.4 mm Wandstärke und unterschiedlicher Länge unter Verwendung des Spezialkieselgels Silica Woelm TSC® haben aber nicht zu befriedigenden Resultaten geführt.

Des weiteren sind mehrere Trennversuche mit Säulenchromatographie unter erhöhtem Druck durchgeführt worden. Hierbei lassen sich im Gegensatz zur normalen Säulenchromatographie

Kieselgel kleinerer Körnung verwenden, wodurch eine Erhöhung der Trennleistung erreicht werden kann. Unter Verwendung von 80 cm langen Glassäulen mit 15 mm innerem Durchmesser, beschickt mit dem Kieselgel Silica Woelm 32-63[®], Toluol/Ethylacetat 95 : 5 als Elutionsmittel und 0.3 - 0.4 bar erhöhtem Druck ist es nur gelungen, Fraktionen mit Isomergemischen zu erhalten.

In seiner Veröffentlichung über Präparative Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPPLC = High Performance Preparative Liquid Chromatography) beschreibt Krusche³³⁾ ein neues HPPLC-System der Firma DuPont. Damit ist es aufgrund der angebotenen Säulen- und Gerätetechnik möglich, HPPLC als präparative Chromatographie so durchzuführen, daß sie der Trennleistung der analytischen HPLC (High Performance Liquid Chromatography) gleichkommt. Die Auftrennung eines Stellungsisomergemisches wird an einem Beispiel gezeigt. Weitere Vorteile dieser Methode, die ihren Einsatz beim vorliegenden Trennproblem haben interessant erscheinen lassen, seien hier aufgezählt:

1. Dünnschichtchromatographische Untersuchungsergebnisse lassen sich zum Teil übertragen, d.h. die DC kann als Pilot-Technik eingesetzt werden.
2. Eine direkte Übertragung der analytischen Bedingungen auf das präparativen System ist möglich.
3. Durch die Möglichkeit, mit hohem Druck und hohen Flußraten zu arbeiten, können auch Feinkornsäulen verwendet werden. Eine hohe Trennleistung kann somit erzielt werden.
4. Der gleichbleibende Arbeitsdruck garantiert eine große Zuverlässigkeit.

5. Kurze Trennzeiten, geringerer Lösungsmittelverbrauch im Vergleich zur präparativen Säulenchromatographie bei Normaldruck, kleine Elutionsvolumina und kurze Verweilzeiten.
6. Die Trennung von Mehrkomponentengemischen gelingt in einem Lauf.

Erste Trennversuche unter Verwendung dieses neuen HPLC-Systems sind über eine analytische Hochleistungssäule von 250 mm Länge und 4.6 mm Innendurchmesser, gepackt mit dem sphärischen Kieselgel Zorbax Sil[®], Korngröße 5 - 6 µm gemacht worden. Das auf Seite 30 beschriebene Öl wird in einer Konzentration von 200 mg/ml im Elutionsmittel Toluol/Ethylacetat 85 : 15 gelöst. Jeweils 5 µl dieser Lösung werden in das Trennsystem injiziert und mit unterschiedlichen Drücken bzw. Flußraten chromatographiert. Bei einem Druck von 45 bar und einer Flußrate von 1 ml/min erhält man eine Auftrennung, die den Ergebnissen der dünnschichtchromatographischen Untersuchungen (siehe Seite 29, Abb. 7 und Seite 37, Abb. 8a) entspricht. Unter Verwendung der gleichen analytischen Säule, gepackt mit dem Kieselgel Lichrosorb SI 60[®], Korngröße 5 µm, unter gleichbleibenden Bedingungen, läßt sich die Trennung verbessern.

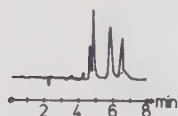
Um die so gewonnenen analytischen Trennergebnisse auf eine präparative Trennung zu übertragen, wird die analytische Trennsäule gegen eine präparative Hochleistungssäule von 500 mm Länge und 22.5 mm Innendurchmesser, gepackt mit Kieselgel Korngröße 10 µm und mindestens 25000 theoretischen Böden/m ausgetauscht. Wieder werden 5 µl der oben beschriebenen Lösung injiziert und bei einem Druck von 10 bar und einer Flußrate von 9 ml/min chromatographiert. Man erhält das gleiche Auf-

trennungsmuster wie auf der analytischen Säule. Die Menge der injizierten Lösung wird nun sukzessiv bis auf 5 ml gesteigert und man erhält immer wieder das gleiche Trennungsbild.

Die auf Seite 36 beschriebenen Trennversuche können anhand der in Abbildung 8 in chronologischer Reihenfolge gezeigten Chromatogramme verfolgt werden.

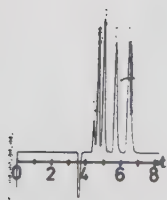
(a)

analyt. Säule

Material: Zorbax Sil[®]Probenmenge: 5 μ l

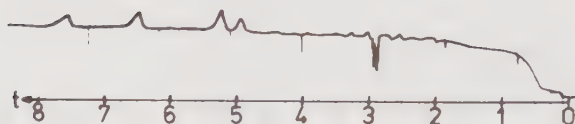
(b)

analyt. Säule

Material: Lichrosorb SI 60[®]Probenmenge: 5 μ l

(c)

präp. Säule

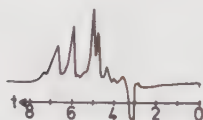
Material: Kieselgel 10 μm Probenmenge: 5 μl 

(d)

präp. Säule

Material: Kieselgel 10 μm

Probenmenge: 1 ml



(e)

präp. Säule

Material: Lichrosorb SI 60[®]

Probenmenge: 5 ml

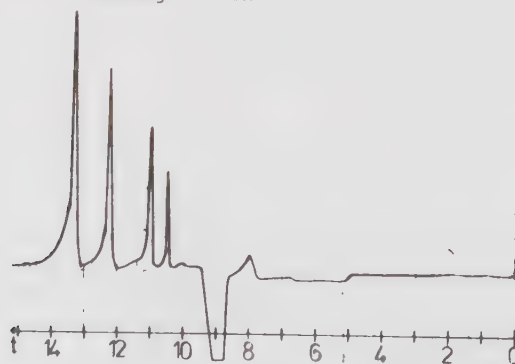


Abb. 8a-e: HPLC- bzw. HPPLC-Chromatogramme zur Ermittlung

eines präparativen Trennverfahrens des 17, 18, 19

und 20 enthaltenden Reaktionsgemisches in die

entsprechenden Komponenten.

Die dem DC entsprechenden (siehe Seite 29, Abb. 7) HPPLC Fraktionen 1, 2, 3 und 4 (siehe Seite 38, Abb. 8e) werden einzeln aufgefangen. Das Elutionsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Die Rückstände werden aus Ether/Ethanol umkristallisiert und mittels ^1H -NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie sowie IR-Spektroskopie als **17**, **18**, **19** und **20** identifiziert. Die Reinheit der Verbindungen wird durch die Elementaranalyse gesichert. In den in $[\text{D}_5]\text{Pyridin}$ aufgenommenen 250 MHz ^1H -NMR-Spektren zeigen die Resonanzsignale der entsprechenden Protonen eine ähnliche chemische Verschiebung bei gleichem Aufspaltungsmuster wie auf Seite 32ff bereits diskutiert.

Anschließend durchgeführte Spin-Spin-Entkopplungsexperimente erlauben eine Zuordnung der einzelnen Signale zu den Protonen in den angegebenen Positionen. Die ^1H -NMR-Daten von **17**, **18**, **19** und **20** sind in Tabelle 7 zusammengefaßt. Für die Verbindung **17** ergibt sich die Zuordnung des Signals bei 5.66 ppm zum Proton in 6x-Position zweifelsfrei aus der chemischen Verschiebung und der Kopplungskonstanten, wie bereits auf Seite 32ff diskutiert. Bei den olefinischen Protonen muß der Einfluß der endständigen Nitrogruppe auf das Proton in 2-Stellung stärker sein als auf das in 3-Stellung, woraus die größere Tieffeldverschiebung für das Signal bei 6.63 ppm resultiert. Dies wird durch die Tatsache erhärtet, daß im ^1H -NMR-Spektrum von **18** beide olefinischen Protonen wegen der größeren Entfernung und besseren Abschirmung der nun exo-ständigen Nitrogruppe durch die Brücke bei gleichermaßen hohem Feld in Resonanz treten. Das Signal bei 3.76 ppm

Tab. 7: ^1H -NMR Daten von **17**, **18**, **19** und **20** (δ/ppm)
($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$)

Proton in Position:	Verbindungs-Nr.			
	17	18	19	20
1	3.07 mc	3.32 mc	2.92 mc	2.8 mc
2	6.63 dd	6.18 mc	5.93 mc	5.97 mc
3	6.14 dd			
4	3.56 mc	3.45 mc	2.92 mc	2.8 mc
4a	-	-	2.16-2.21m	2.13 mc
5x	-	4.28 dd	-	-
5n	3.76 dd	-	-	-
5	-	-	2.35 mc	2.55 mc
6x	5.66 dd	-	-	4.1 dd
6n	-	5.04 dd	3.8 dd	-
7x	-	-	5.31 dd	-
7n	-	-	-	5.07 dd
7a	1.8 dd	2.18 dd	-	-
7s	1.56 mc	1.74 mc	-	-
8	-	-	2.77 mc	2.86 mc
8a	-	-	2.43-2.48m	2.13 mc
9s	-	-	1.31 dd	1.21 dd
9a	-	-	1.13-1,2m	0.99 dd
10s	-	-	1.13-1.2m	1.39 dd
10a	-	-	2.27-2.28m	2.43 m
2'	7.83 d	7.58 d	7.77 d	8.01 d
4'	7.73 dd	7.78 dd	7.74 dd	7.82-7.85m
5'	7.36 mc	7.37-7.48m	7.39-7.52m	7.48 mc
6'	7.45 mc			
7'	8.78 dd	7.75 dd	8.79 dd	8.79 dd
COCH_3	2.6 s	2.5 s	2.59 s	2.55 s

läßt sich aufgrund der chemischen Verschiebung dem Proton in 5n-Position zuordnen. Ein Doppelresonanzexperiment zur Unterscheidung der Protonen in Position 1 und 4 erlaubt die Zuordnung der Signale bei 3.56 und 3.07 ppm.

Tab. 8: Kopplungskonstanten für die der Nitro-Gruppe benachbarten Protonen der Verbindungen 17, 18, 19 und 20

Proton in Position	Verbindungs-Nr.			
	17	18	19	20
6 x	$J_{1,6x} = J_{6x,5n} = 4 \text{ Hz}$	---	---	---
6 n		$J_{7s,6n} = 1,4 \text{ Hz}$ $J_{6n,5x} = 4,2 \text{ Hz}$	---	---
7 x	---	---	$J_{8,7x} = J_{7x,6n} = 4 \text{ Hz}$	---
7 n	---	---	---	$J_{10,7n} = 1,4 \text{ Hz}$ $J_{7n,6x} = 4,8 \text{ Hz}$

So vereinfacht sich das Signal für das Proton in 2-Stellung nach dem Einstrahlen der Resonanzfrequenz bei 3.07 ppm zum Dublett. Daraus folgt, daß das Proton in 1-Stellung bei 3.07 ppm in Resonanz tritt, während dem Proton in 4-Stellung das Signal bei 3.56 zuzuordnen ist. Die Unterscheidung der Protonen in 7-Stellung ist möglich, da nur das Proton in 7s-Stellung eine "long range"-Kopplung mit den Protonen in 5n- bzw. 6n-Stellung aufweist. Daher zeigt sein Signal im ^1H -NMR-Spektrum eine größere Halbwertsbreite als das

Signal des Protons in Position 7a. Ferner muß das Proton in Position 7a der Verbindung **18** im Vergleich zu **17** eine stärkere Tieffeldverschiebung ($\Delta\delta = 0.38$ ppm) als das Proton in Position 7s ($\Delta\delta = 0.18$ ppm) erfahren. Für den Indolbereich lassen sich folgende Zuordnungen treffen: Das Proton in 2'-Position erscheint als Singulett bei 7.83 ppm, während das Signal bei 8.78 ppm aufgrund des Anisotropieeffektes der Acetylgruppe eindeutig zum Proton in Position 7' gehört. Dies wiederum bedingt wegen der gleichartigen Multiplizität die Zuordnung des Signals bei 7.73 zum Proton in Position 4'. Die eindeutige Klärung der Signalzugehörigkeit der Protonen in 5'- und 6'-Position wird im Doppelresonanzexperiment durch Einstrahlen einer zweiten Frequenz bei 8.78 ppm getroffen. Durch diese Maßnahme vereinfachen sich die beiden Multipletts bei 7.36 und 7.45 jeweils zu Doppeldubletts, die aufgrund der auftretenden Kopplungen mit den Kopplungskonstanten $J_{6',5'} = 7.3$ Hz (ortho-Kopplung), $J_{6',4'} = 1.3$ Hz (meta-Kopplung) und $J_{5',4'} = 7.7$ Hz (ortho-Kopplung) zweifelsfrei unterschieden werden können (siehe Abb. 9, Seite 43). Im ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **18** ist das Doppeldublett bei 5.04 ppm wegen der chemischen Verschiebung und der Kopplungskonstanten dem Proton in 6n-Position zuzuordnen. Dies wird durch die Tatsache bestätigt, daß nach dem Einstrahlen der Resonanzfrequenz bei 1.74 ppm (Position 7s) das Signal bei 5.04 ppm zum Dublett wird. Für die Zuordnung des Protons in 5x-Stellung spricht die chemische Verschiebung wie auch die Feststellung, daß sich im Doppelresonanzexperiment nach Einstrahlen einer zweiten Frequenz bei 5.04 ppm das Signal bei 4.28 ppm zum Dublett vereinfacht. Das Signal bei 3.32 ppm wird dem Proton in 1-Stellung zugeschrieben, da hier gegenüber Verbindung **17**

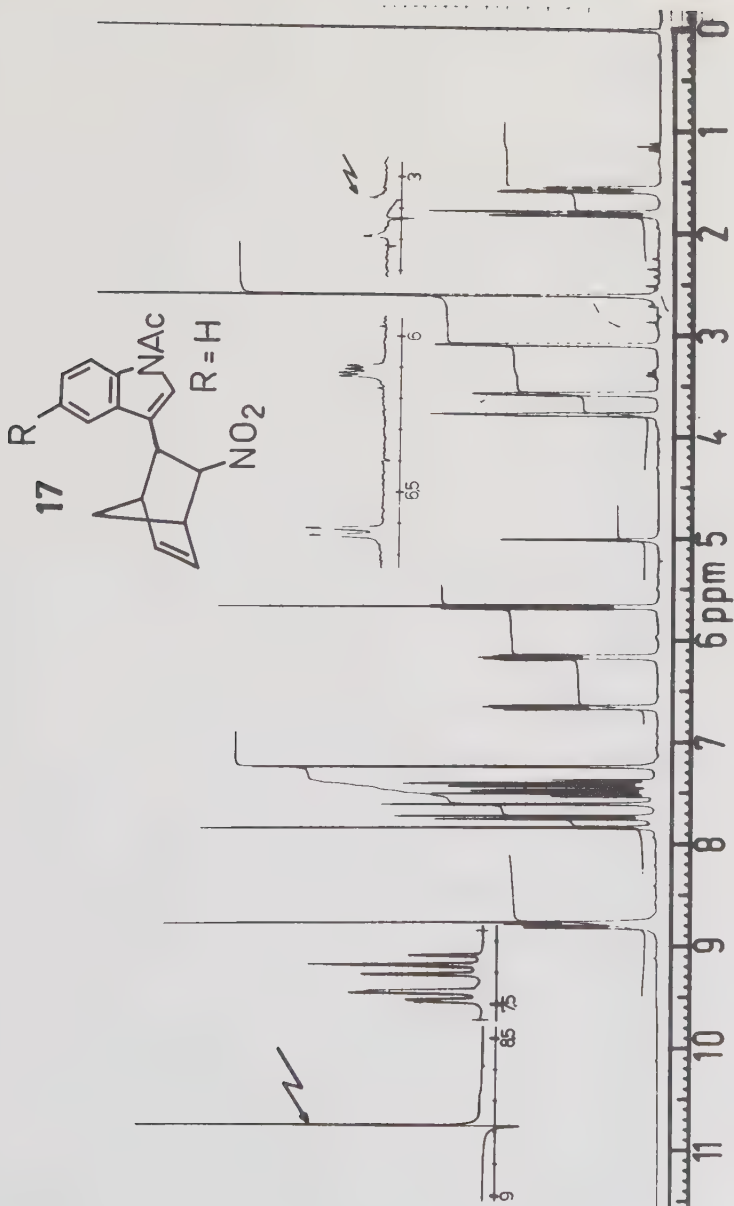


Abb. 9: 250 MHz-¹H-NMR-Spektrum von **17** mit strukturklärenden Spin-Spin-Entkopplungsexperimenten ([D₅]Pyridin)

eine deutliche Tieffeldverschiebung von $\Delta\delta = 0.25$ ppm durch die Nitrogruppe beobachtet wird. Ihr Einfluß auf das Proton in 4-Stellung sollte geringer sein, was mit der beobachteten Verschiebungsdifferenz zu **17** ($\Delta\delta = +0.09$ ppm) korrespondiert. Im Indolbereich erfolgt die Zuordnung der Protonenresonanzsignale in Analogie zur Verbindung **17**. Bei Verbindung **19** und **20** treten die olefinischen Protonen jeweils bei gleichermaßen hohem Feld in Resonanz, da wegen der großen Entfernung die Nitrogruppe keinen Einfluß ausüben kann. Die Signallage der Protonen in 7x-Stellung bei 5.31 ppm für **19** und in 7n-Stellung bei 5.07 ppm für **20** ergibt sich aus den gleichen Überlegungen wie bei den 6x- bzw. 6n-Protonen bei **17** und **18**. Die Zuordnung der Signale bei 3.8 ppm für **19** und 4.1 ppm für **20** ergibt sich aus der chemischen Verschiebung. Die Protonen in Position 1 und 4 sind chemisch äquivalent, so daß sie jeweils nur ein Signal bei 2.92 ppm für **19** bzw. 2.8 ppm für **20** geben. Für die Zuordnung der Protonen in Position 8 bei 2.77 ppm (**19**) und 2.86 ppm (**20**) gilt die gleiche Begründung wie für das Proton in Position 1 bei **17** und **18**. Wegen der Einwirkung der Nitrogruppe erscheint bei **19** das Multiplett des Protons in Position 8a bei tieferem Feld (2.43 - 2.48 ppm) als das Proton in 4a-Stellung (2.16 - 2.21 ppm), wobei diese beiden Protonen durch ihre große vicinale Kopplungskonstante ($J_{4a,8a} = 8$ Hz) besonders auffallen. Bei **20** wirkt sich die exoständige Nitrogruppe weniger stark aus. Zusammen mit der besseren Abschirmung durch die Brücke wird daher eine Hochfeldverschiebung für das Signal des Protons in 8a-Stellung um $\Delta\delta = 0.33$ ppm beobachtet, so daß sich die Signale für die Protonen in 8a- bzw. 4a-Position bei 2.13 ppm überlagern.

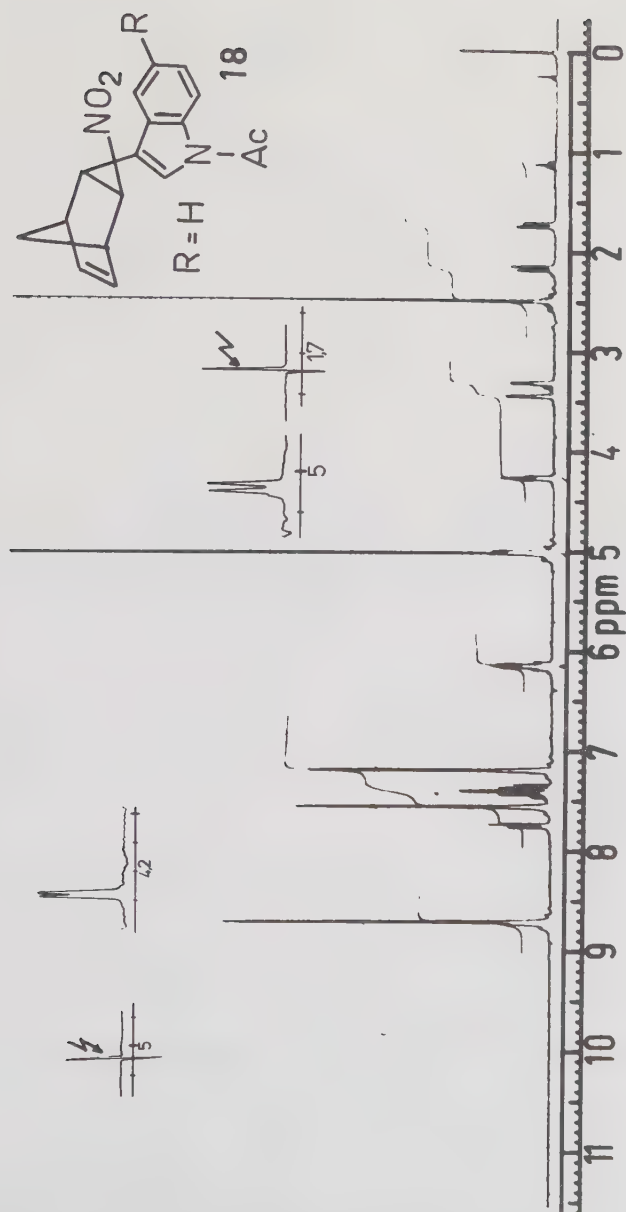


Abb. 10: 250 MHz^{-1}H -NMR-Spektrum von **18** mit strukturklärenden Spin-Spin-Entkopplungsexperimenten ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$)

Durch den Einfluß der endständigen Nitrogruppe erscheint bei **19** auch das Proton in 10a-Position bei relativ tiefem Feld (2.27 - 2.28 ppm). Dieser Einfluß ist im Falle der exo-ständigen Nitrogruppe bei **20** wie zu erwarten noch größer und bewirkt eine stärkere Tieffeldverschiebung ($\Delta\delta = 0.16$ ppm). Die Zuordnung des Signals bei 2.35 ppm (**19**) bzw. 2.55 ppm (**20**) ergibt sich aus der chemischen Verschiebung. Auch hier ist ein stärkerer Effekt der exo-ständigen Nitrogruppe bei **20** zu beobachten. Das Signal des Protons in Position 9s muß durch den Anisotropieeffekt der Δ^2 -Doppelbindung bei tieferem Feld erscheinen, als das des Protons in 9a-Stellung³⁵⁾, das bei **19** noch teilweise vom Doppeldublett des 10s-ständigen Protons überdeckt wird. Im Spektrum der Verbindung **20** erkennt man durch Einwirkung der exo-ständigen Nitrogruppe eine stärkere Tieffeldverschiebung des Doppeldubletts für das Proton in 10s-Position als bei **19**, wohingegen die Positionen 9a und 9s besser abgeschirmt sind und daher eine Hochfeldverschiebung gegenüber Verbindung **19** von $\Delta\delta = 0.1$ ppm erfahren (siehe Abb. 11, Seite 47).

Der Massenabbau der Verbindungen **17** und **18** ist in Schema 5, Seite 42 dargestellt. Beide Verbindungen zeigen die gleichen Massenspektren. Für die Verbindungen **19** und **20** verläuft nach Abspaltung eines Mol Cyclopentadien aus dem Molekölion $m/z = 362$ durch RDA-Spaltung respektive durch thermische RDA-Reaktion die weitere Fragmentierung analog nach Schema 5. Dabei werden die Fragment-Ionen $m/z = 66$ (Abbauweg B) und $m/z = 230$ (Abbauweg A₁) aus dem Molekül-Ion durch RDA-Spaltung gebildet, wobei das Ion $m/z = 230$ unter Ketenabspaltung das Ion $m/z = 188$ ergibt (Abbauweg A₂). Aus diesem entsteht

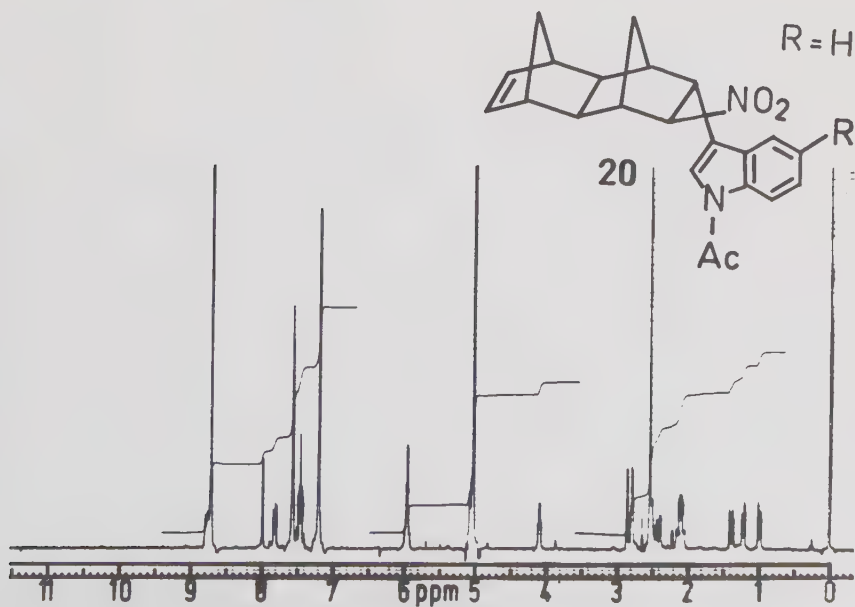
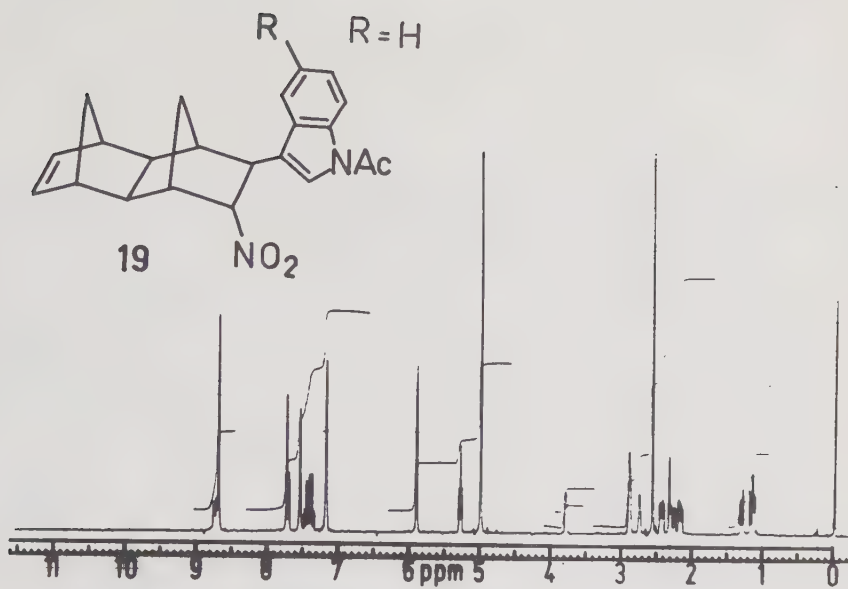
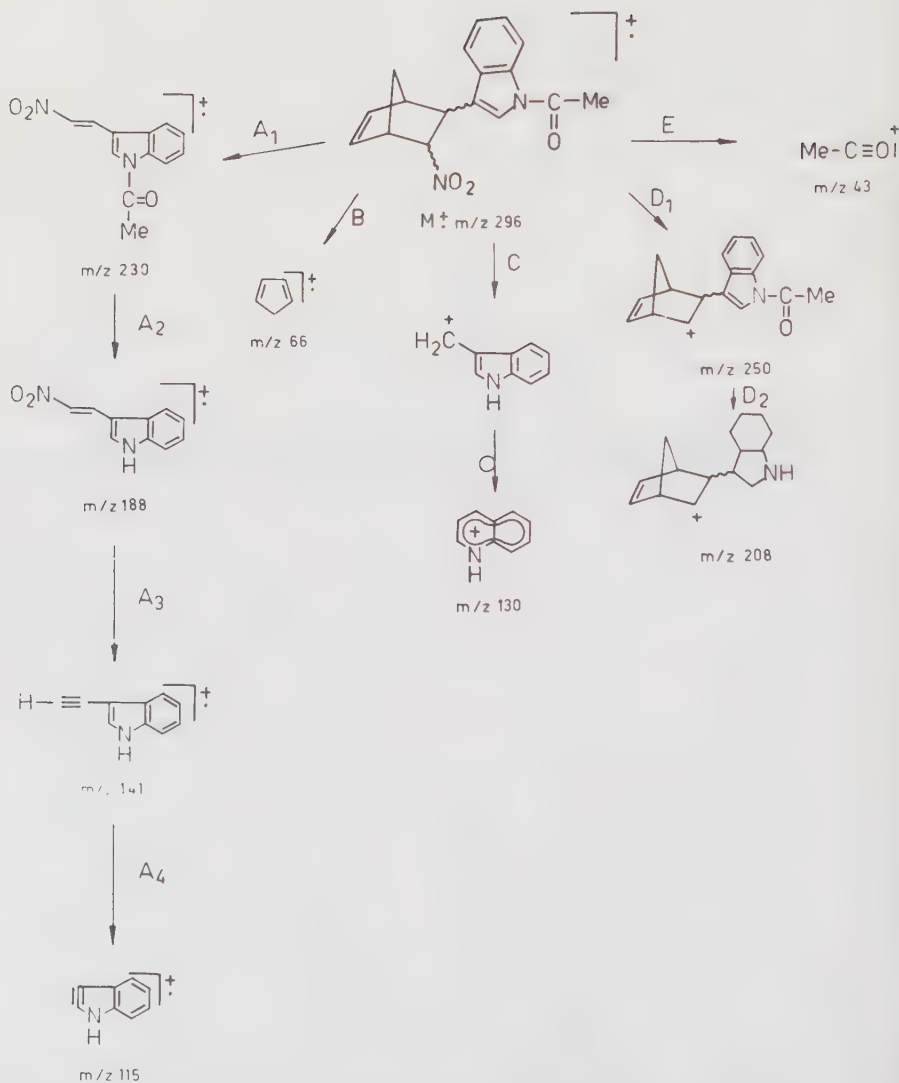


Abb. 11: 250 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **19** und **20** ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$)



Schema 5: Massenspektrometrischer Abbau der Verbindungen

Tab. 9: Charakteristische Peaks und ihre relativen Intensitäten aus den Massenspektren von
17, 18, 19 und 20.

Verbindungs-Nr.	m/z	relative Intensität/%		Abbauweg
		Verb.-Nr. 17	Verb.-Nr. 18	
17 und 18	M ⁺ 296	--	9	--
	250	18	89	D ₁
	230	3.5	51	A ₁
	208	24	100	D ₂
	188	2	96	A ₂
	141	4	42	A ₃
	130	6	44	C
	115	3.5	24	A ₄
	66	19.5	51	B
	43	100	50	E
		Verb.-Nr. 19	Verb.-Nr. 20	
19 und 20	M ⁺ 362	30	31	--
	315	21	96	M ⁺ -NO ₂ , H ⁺
	273	7	36	m/z=315 - Ketten
	250	31	28	D ₁
	230	12	22	A ₁
	208	85	100	D ₂
	188	27	47	A ₂
	141	19	23	A ₃
	130	72	84	C
	115	17	21	A ₄
	66	70	19	B
	43	100	38	E

nach Abspaltung von $\text{NO}_2^{\cdot}$ und $\text{H}^{\cdot}$ das Fragment-Ion $m/z = 141$ (Abbauweg A_3), das wiederum ein Mol Acetylen abspaltet und so zum Ion $m/z = 115$ wird (Abbauweg A_4). Weiterhin findet man den aufgrund der Molekülstruktur zu erwartenden, analog zur Tropyliumspaltung verlaufenden Abbauweg C, der unter gleichzeitiger Ketenabspaltung das Fragmention $m/z = 130$ liefert. Der Abbauweg D führt nach $\text{NO}_2^{\cdot}$ -Abspaltung zum Ion $m/z = 250$ (Abbauweg D_1), das danach ein Mol Keten abspaltet und so zum Ion $m/z = 208$ wird (Abbauweg D_2). Das Fragmention $m/z = 43$ entsteht nach Abbauweg E unter Oniumspaltung aus dem Molekülion.

Je nach Verbindung weisen die Fragmentpeaks unterschiedliche Intensitäten auf, die in Tabelle 9 aufgelistet sind.

In den jeweiligen Infrarot-Spektren von **17**, **18**, **19** und **20** können die charakteristischen Absorptionsbanden wie aus Tabelle 10 ersichtlich den entsprechenden Valenz- (ν) oder Deformationsschwingung (δ) zugeordnet werden.

Tab. 10: Zuordnung der IR-Absorptionsbanden zu den entsprechenden funktionellen Gruppen der Verbindungen **17**, **18**, **19** und **20**^{31,34}.

Verb. Nr.	Funktionsgruppen, Wellenzahlen cm^{-1} und Art der Schwingung						
		arC-H	-C-H	C=O	NO_2	NO_2	NO_2
17	3120 (ν)	3060 (ν)	2990 (ν)	1690 (ν)	1530 (δ)	1450 (δ)	1370 (δ)
18	3070 (ν)	3060 (ν)	2940 (ν) 2980 (ν)	1700 (ν)	1535 (δ)	1450 (δ)	1380 (δ)
19	3060 (ν)	3050 (ν)	2970 (ν)	1690 (ν)	1535 (δ)	1450 (δ)	1370 (δ)
20	3110 (ν)	3050 (ν)	2960 (ν) 2940 (ν)	1690 (ν)	1540 (δ)	1450 (δ)	1380 (δ)

Um die gute Trennleistung der präparativen Hochleistungs-trennsäulen möglichst lange zu erhalten, ist eine Vorreinigung des auf Seite 26 beschriebenen Reaktionsproduktes nötig. Dabei soll die Fraktion a (Vergl. Seite 29, Abb. 7), die während eines Laufes am Säulenkopf adsorbiert wird, vorher abgetrennt werden. Diese Vorreinigung müßte relativ schnell und unkompliziert verlaufen.

Auf Anregung der Firma DuPont wird eine Säule von 62.5 cm Länge und 5.5 cm Innendurchmesser mit Kieselgel Silica Woelm 32 - 63[®] beschickt und in Verbindung mit einer Proben-aufnahmeschleife von 150 ml Fassungsvermögen in das HPPLC-System eingebaut. Die Lösung des gesamten Reaktionsproduktes aus einer Diels-Alder-Umsetzung (siehe Seite 26) im Elutionsmittel Toluol/Ethylacetat 80 : 20 (ca. 150 ml) wird danach bei einem Druck von 25 bar und einer Flußrate von 8 ml/Min. über die Säule chromatographiert. Das Chromatogramm zeigt eine langgezogene Kurve. Der Durchlauf ist nach ca. 150 Min. beendet. Nach Abziehen des Elutionsmittels am Rotationsverdampfer erhält man aus dem aufgefangenen Eluat ein honigfarbenedes Öl.

Die DC-Kontrolle zeigt, daß die Abtrennung der Verunreinigung als Fraktion a $R_f = 0.0 - 0.1$ gelungen ist, während die restlichen bekannten Komponenten noch im untersuchten Öl enthalten sind (vergl. Seite 28, Tabelle 5 und Seite 29, Abb. 7). Ein Hindernis für die Praktikabilität dieser Vorreinigungsmethode stellt das Einspritzen per Hand der aufzutrennenden Lösung durch das sehr kleine Einlaßventil des Systems auf die Probenaufnahmeschleife dar. Dies muß möglichst gleichmäßig und zügig erfolgen, was vom Operateur nur unter großer körperlicher Anstrengung zu leisten ist.

Daraufhin ist von mir eine gasdruckbetriebene Spritze (siehe Abb. 12) entwickelt worden, die die gestellten Anforderungen erfüllt und somit eine mühelose Vorreinigung wie oben beschrieben ermöglicht.

Zur Vorreinigung kleinerer Mengen an Reaktionsgemisch wird eine Edelstahlsäule von 20 cm Länge und 21.2 mm Innendurchmesser mit dem Kieselgel Silica Woelm 32 - 63[®] beschickt und in Verbindung mit einer 10 ml fassenden Probenaufnahmeschleife erprobt. Mit dieser Säule gelingt nicht nur die Abtrennung der Fraktion a, sondern auch eine Auftrennung der Hauptkomponenten in die Fraktionen 1, 1+2, 2+3 und 3+4 (vergl. Seite 29, Abb. 7).

Für diese Säule wird die theoretische Bodenzahl/m als ein Maß für die Trennleistung wie folgt berechnet:

$$n = \frac{L}{h}$$

n = theoretische Bodenzahl

L = Länge der Säule

h = Höhe eines theoretischen Bodens (Trennstufe)

$$h = \frac{L}{16} \cdot \left(\frac{w}{t_R} \right)^2$$

w = Basisbreite des Peaks

t_R = Brutto-Retentionszeit

$$h = \frac{200 \text{ mm}}{16} \cdot \left(\frac{50 \text{ mm}}{110 \text{ mm}} \right)^2 = 2.58 \text{ mm}$$

$$n = \frac{200 \text{ mm}}{2.58 \text{ mm}} = 77.5 \rightarrow n \approx 388/\text{m}$$

Die theoretische Bodenzahl der selbstgepackten Säule beträgt ca. 388 theoretische Böden/m.

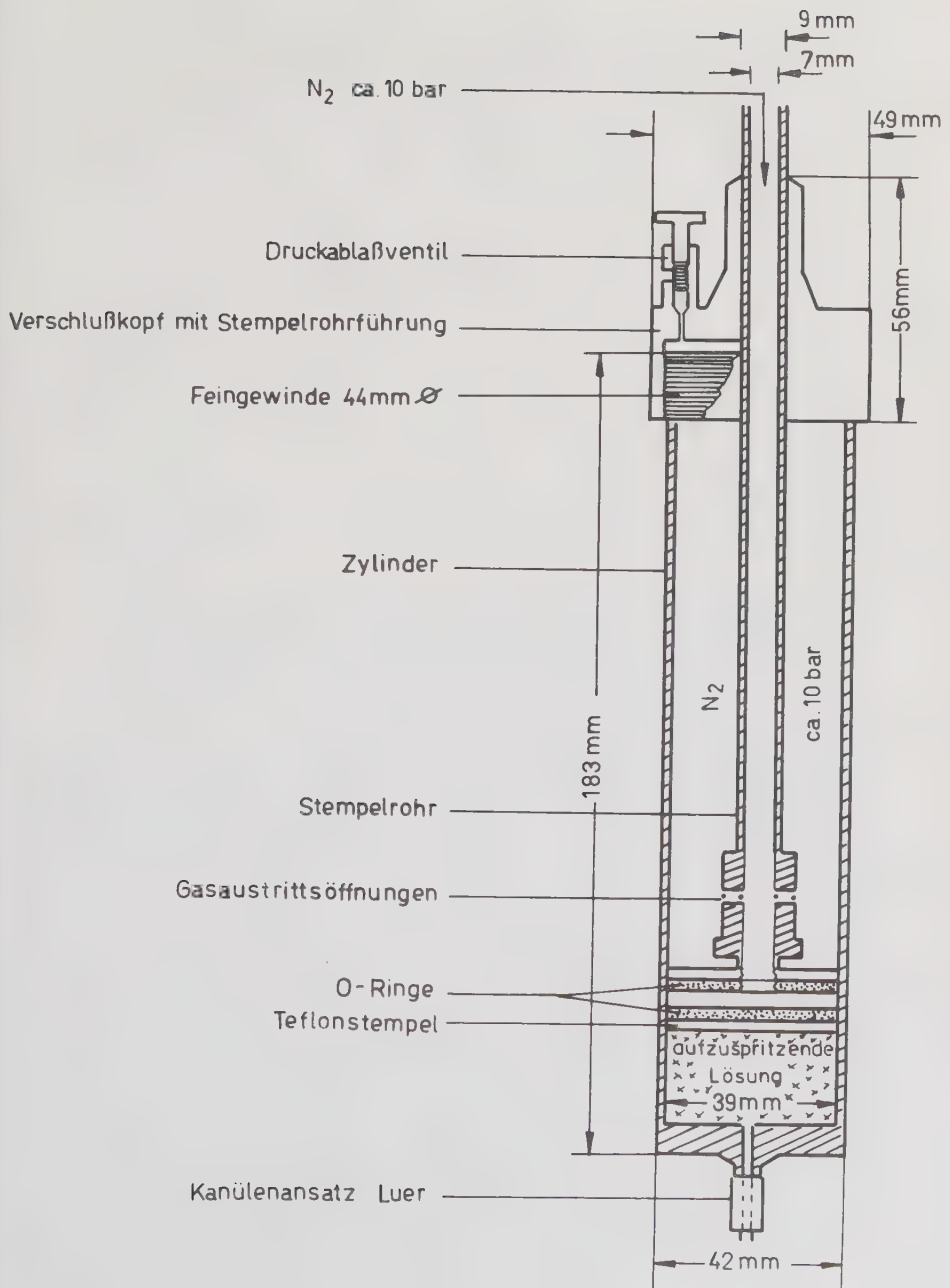


Abb. 12: Gasdruckgetriebene Spritze zum Aufbringen von ca.
 150 ml gelöstem Stoffgemisch.

2.7. Synthese von bicyclischen 5-exo-6-endo- bzw. 5-endo-6-exo-methoxyindolyl-nitro-heptenen (21, 22) und 6-exo-7-endo- bzw. 6-endo7-exo-methoxyindolyl-nitro-dimethanonaphthalinen (23, 24).

Die Synthese der Verbindungen **21**, **22**, **23** und **24** aus der Verbindung **16** (siehe Schema 3, Seite 14) und Cyclopentadien gelingt unter den für **17**, **18**, **19** und **20** ermittelten Bedingungen. In der dünnschichtchromatographischen Kontrolle erhält man ein ähnliches Bild wie in Kapitel 2.6., Seite 28f beschrieben.

Die entsprechenden Daten können Tabelle 11 entnommen werden.

Tab. 11: Auswertung des Kontrollchromatogramms nach der Synthese von **21**, **22**, **23** und **24** (Fließmittel: Toluol/Ethylacetat 8 : 2)

Fluoreszenzlösung	R _f -Wert	Hauptreaktionsprodukt
d	0.76	-
4	0.59	+
3	0.55	+ +
2	0.48	+ +
1	0.46	+ + +
c	0.28	-
b	0.22	-
a	0.0	-

Die Auftrennung in die einzelnen Komponenten wird wie in Kapitel 2.6.2., Seite 35 beschrieben unter Anwendung der HPLC bewerkstelligt. Dabei werden die dem DC entsprechenden Fraktionen 1, 2, 3 und 4 einzeln aufgefangen. Nach Abziehen des Elutionsmittels am Rotationsverdampfer werden die Rückstände aus Ether/Ethanol umkristallisiert und mittels ^1H -NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie sowie IR-Spektroskopie als **21**, **22**, **23** und **24** identifiziert. Die Reinheit der Verbindungen wird durch die Elementaranalyse gesichert. Die Interpretation der 250 MHz- ^1H -NMR-Spektren erfolgt für die Norbornen- bzw. Dimethanonaphthalinbereiche analog zur Spektrendiskussion der Verbindungen **17**, **18**, **19** und **20** (siehe Kapitel 2.6.2., Seite 39). Um die jeweiligen Indolbereiche exakt zuordnen zu können, werden zusätzlich 250 MHz- ^1H -NMR-Spektren in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ angefertigt. Daraus lassen sich die AMX-Systeme der entsprechenden Verbindungen anhand der auftretenden Kopplungen eindeutig aufschlüsseln (vergl. Kapitel 2.3., Seite 18). Eine Zusammenfassung der ^1H -NMR-Daten wird in Tabelle 12 geliefert.

Der Massenabbau der Substanzen **21** - **24** vollzieht sich nach den gleichen Regeln wie in Kapitel 2.6.2. auf Seite 46 bereits diskutiert und in Schema 5, Seite 48 dargestellt. Hinzu kommt als weiterer möglicher Abbauweg, wie zu erwarten, die Abspaltung eines Mols Formaldehyd als Neutralteil. Dies geschieht zum einen aus dem Molekülion, zum anderen auch aus den Fragmentionen der bereits bekannten Abbauwege.

Die Infrarotspektren der Verbindungen **21** - **24** zeigen die Absorptionsbanden der bereits bekannten funktionellen Gruppen

Tab. 12: ^1H -NMR-Daten von **21**, **22**, **23** und **24** (δ/ppm)

Lösgs.-mittel	Proton in Position	Verbindungs - N r .			
		21	22	23	24
[D ₅] p y r i d i n	1	3.12 mc	3.36 mc	2,90 mc	2.81 mc
	2	6.59 dd	6.21 mc	5.94 mc	5.97 mc
	3	6.13 dd			
	4	3.57 mc	3.44 mc	2.90 mc	2.81 mc
	4a	--	--	2.15-2.19 m	2.07-2.12 m
	5x	--	4.30 dd	--	--
	5n	3.76 dd	--	--	--
	5	--	--	2.39 mc	2.55 mc
	6x	5.62 dd	--	--	4.14 dd
	6n	--	5.02 dd	3.80 dd	--
	7x	--	--	5.28 dd	--
	7n	--	--	--	5.07 dd
	7a	1.83 dd	2.12 dd	--	--
	7s	1.57 mc	1.71 mc	--	--
	8	--	--	2.76 mc	2.85 mc
	8a	--	--	2.39-2.44 m	2.18-2.23 m
	9s	--	--	1.31 dd	1.23 dd
	9a	--	--	1.12 dd	1.02 dd
[D ₆] D M S O	10s	--	--	1.21 mc	1.34 dd
	10a	--	--	2.23-2.34 m	2.40 m
	2'	7.97 s	7.61 s	7.83 s	7.95 s
	4'	7.15 d	7.26 d	7.07 d	7.23 d
	6'	6.97 dd	6.94 dd	6.96 dd	6.96 dd
	7'	8.23 d	8.20 d	8.22 d	8.23 d
	-O-CH ₃	3.82 s	3.83 s	3.83 s	3.83 s
	COCH ₃	2.61 s	2.57 s	2.57 s	2.63 s

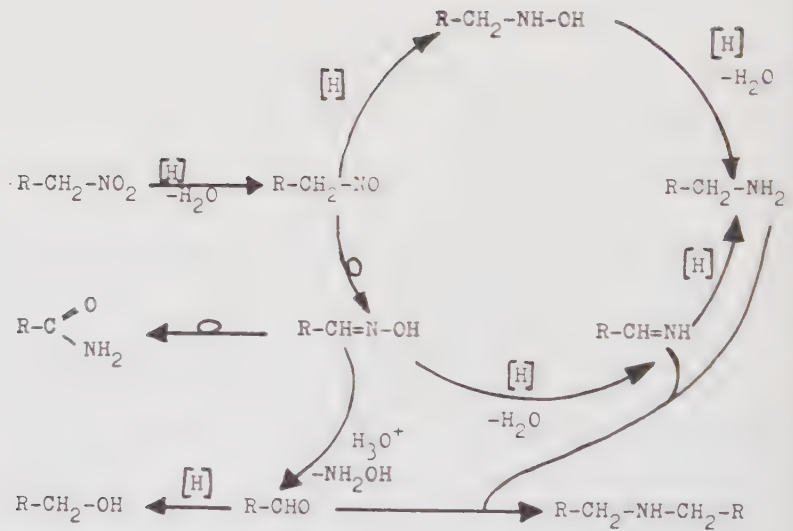
und der dazugehörigen Schwingungstypen bei den entsprechenden Wellenzahlen (siehe Kapitel 2.6.2, Seite 50). Die charakteristische Absorptionsbande der Methoxygruppe ist in den IR-Spektren erwartungsgemäß im Wellenzahlenbereich von $1200 - 1275 \text{ cm}^{-1}$ zu finden (vergl. Kapitel 2.3., Seite 19).

2.8. Versuche zur Reduktion der Nitroverbindungen 17 - 20

Im Allgemeinen ist die Reduktion aliphatischer Nitrogruppen zur Gewinnung aliphatischer Amine schwerer zu bewerkstelligen, als die der aromatischen Nitrogruppen. Dies liegt an der geringeren Aktivität, an einer inhibierenden Wirkung der entstehenden, meist relativ stark basischen Amine, an der Instabilität der Zwischenprodukte und der Empfindlichkeit gegenüber hydrolytischen Einflüssen^{36,37}). Nachfolgendes Schema 6 zeigt die Möglichkeiten zu Nebenreaktionen.

Auch die als Endprodukte angestrebten primären Amine sind meist im Kontakt mit den üblichen Hydrierungskatalysatoren instabil. So können sie durch Dehydrierung, Kondensation unter Ammoniakabspaltung und Hydrierung des Kondensationsproduktes in sekundäre und tertiäre Amine übergehen³⁶).

Um die Nebenreaktionen zurückzudrängen, hält man die Temperatur möglichst niedrig und versucht andererseits die Hydriergeschwindigkeit durch Druck und überdurchschnittlich hohe Katalysator-Zusätze (bis zu 100 Gew.%) zu erhöhen. Prinzipiell sollte mit hochaktiven Katalysatoren gearbeitet werden.



Schema 6: Reaktionsmöglichkeiten bei der Reduktion aliphatischer Nitrogruppen³⁷⁾.

Die Hydrierung sollte möglichst über die Hydroxylaminstufe verlaufen, da im vorliegenden Falle aus der Oxim-Zwischenstufe wieder mit Stellungsisomeren zu rechnen wäre. Diese dann auf der Aminstufe voneinander zu trennen, wäre sicherlich aussichtslos.

2.8.1. Reduktionsversuche mit Raney-Nickel-Katalysator-H₂

In Anlehnung an die Arbeiten von Sparfeldt¹⁴⁾, Nightingale et al.³⁸⁾ und Grundmann³⁹⁾ wird versucht, die Nitroverbindung **17** in einem Schritt durch Druckhydrierung mit Raney-Nickel als Katalysator zu reduzieren. Nach mehreren Versuchen mit unterschiedlichen Katalysatormengen und unterschiedlichen Drücken in Ethanol oder Methanol als Lösungsmittel läßt sich entweder nur die Ausgangssubstanz nachweisen oder Zersetzung feststellen. Auch die Verwendung der Synthesevorschriften zur Darstellung von DL-Tryptophan aus Ethyl- α -nitro- β -(3-indol)-propionat nach Weisblat et al.⁴⁰⁾ sowie zur Darstellung von Tryptamin aus 3-(2-Nitroethyl)-indol nach Lyttle et al.⁴¹⁾ führt nicht zum gewünschten Amin, sondern nur zu tiefrotgefärbten Zersetzungsprodukten.

Auch Versuche mit basischem Zusatz zum Lösungsmittel unter Verwendung von Raney-Nickel W6 nach einer Arbeit von Troxler et al.⁴²⁾ führen nur zu dunkelbraunen, öligen Zersetzungsprodukten.

2.8.2. Reduktionsversuche mit Raney-Nickel-Katalysator und Hydrazinhydrat

Schröter⁴³⁾ schildert die Reduktion von Nitroverbindungen mit Hydrazinen als eine recht glatt und in guten Ausbeuten verlaufende Methode. Bei der Verwendung von unsubstituiertem Hydrazin sind bislang auch keine Zwischenstufen in den Reaktionsgemischen beobachtet worden. Auch soll in Gegenwart eines metallischen Hydrierkatalysators die Reaktion bereits bei Zimmertemperatur einsetzen. Aufgrund dieser günstig erscheinenden Bedingungen werden mehrere Versuche nach der Reduktionsvorschrift von Balcom und Furst⁴³⁾ mit Hydrazinhydrat und Raney-Nickel-Katalysator mit **17** als Nitroverbindung durchgeführt. In den anschließenden Kontrolluntersuchungen läßt sich stets nur die Ausgangsverbindung nachweisen. Zum selben Resultat führen Versuche mit **17** nach Brown et al.⁴⁴⁾, der die Reduktion von Nitroindolen mit Hydrazinhydrat und Raney-Nickel zu Aminoindolen beschreibt. Gleichfalls erfolglos verlaufen Versuche nach Busch et al.⁴⁵⁾ in Methanol als Lösungsmittel unter Verwendung von Hydrazinhydrat und Palladium auf Kalziumcarbonat-Katalysator.

2.8.3. Reduktionsversuche mit Palladium-Kohle-Katalysator-H₂

Eine Veröffentlichung von Kindler und Brandt⁴⁶⁾ über katalytische Hydrierungen zum Aufbau von pharmakologisch wichtigen Aminen läßt die Verwendung von Palladium als Hydrierkatalysator interessant erscheinen. Dies wird bestärkt durch Arbeiten von Zenitz et al.⁴⁷⁾ und Meister⁴⁸⁾, in denen unter anderem die Reduktion von aliphatischen Nitrogruppen auf

diese Weise beschrieben wird, wie auch durch Arbeiten von Kissmann et al.⁴⁹⁾ zur Synthese von α -substituierten Tryptophanen und Young et al.⁵⁰⁾. Die entsprechenden Vorschriften werden in mehreren Versuchen unter Einsatz der Verbindung 17 nachgearbeitet. Sie ergeben aber nur ölige Reaktionsgemische, die tiefrote Zersetzungsprodukte, neben Spuren an Ausgangsmaterial enthalten.

2.8.4. Reduktionsversuche mit Natriumdithionit

Die Reduktion von Nitrogruppen mit Natriumdithionit wird als eine sehr milde Methode mit guten Ausbeuten beschrieben⁴³⁾. Weiter wird Dithionit auch zur Reduktion von Nitroindolen, deren Heteroring von anderen Reduktionsmitteln leicht angegriffen wird, empfohlen^{43,51)}.

Da auch Serotoninanaloga auf diesem Wege synthetisiert worden sind⁵¹⁾, werden mehrere Versuche zur Reduktion der Nitrogruppe mit Verbindung 17 nach entsprechenden Vorschriften unternommen^{51,52,53)}. Nach Aufarbeitung der jeweiligen Reaktionsgemische läßt sich aber lediglich die Ausgangsverbindung zurückgewinnen.

2.8.5. Reduktionsversuch mit Zinn und Eisessig

Die Nacharbeitung einer Vorschrift von Weinstock et al.⁵⁴⁾ führt bei Verwendung der Verbindung 17 nur zu Zersetzungsprodukten.

2.8.6. Reduktionsversuche mit Zink und Eisessig

Bei der Reduktion von Nitroverbindungen zu Aminen spielt die Methode der Reduktion mit Zink keine bedeutende Rolle⁴³⁾. Royer und Beugelmans-Verrier³⁴⁾ berichten in einer Veröffentlichung über Synthese, pK_a und Fluoreszenz von N-substituierten 3-(3'-Indolyl)norbornen-2-aminen über die Synthese der Nitro-Verbindungen **17** und **18** und ihre anschließende Reduktion mit Zink und Eisessig zu den entsprechenden Aminen. Im Vergleich zur vorliegenden, gleichzeitig und unabhängig davon angefertigten Arbeit sind bei ihnen die Ausbeuten an Nitroprodukt geringer und die Auftrennung des Isomerengemisches ist in Bezug auf weiterführende Syntheseschritte unbefriedigend. Die nachgearbeitete Reduktionsmethode erweist sich in mehreren Versuchen bei schlechten Ausbeuten als nicht reproduzierbar und damit für die Darstellung der Amine im präparativen Maßstab als ungeeignet.

2.8.7. Reduktionsversuche mit Lithiumaluminiumhydrid

Die Reduktion einer aliphatischen Nitrogruppe mit Lithiumaluminiumhydrid führt meist in einer glatten Reaktion zum entsprechenden primären Amin^{43,55)}. Allerdings wird die Nitrogruppe bei gleichzeitiger Anwesenheit anderer reduzierbarer Gruppen erst in zweiter Linie angegriffen⁴³⁾. Die Reduktion soll in siedendem Ether unter Standardbedingungen durchgeführt werden. In ersten Versuchen werden Nitroverbindungen (**17**) und Lithiumaluminiumhydrid wegen der schlechten Etherlöslichkeit der Nitroverbindung und der daraus

resultierenden großen Lösungsmittelmenge zum besseren Kontakt im Verhältnis 1 : 1 eingesetzt.

In der DC-Kontrolle ist nach einer Stunde kein Ausgangsprodukt mehr festzustellen. (Fließmittel: Toluol/Ethylacetat 8 : 2)

Die Reaktion wird abgebrochen und das vermutete Amin aus Ethanol mit etherischer-HCl als Hydrochlorid zu fällen versucht. Dabei wird eine schnelle Färbung der bis dahin farblosen Lösung nach Tiefrot beobachtet, die auf Zersetzung schließen läßt. Die Bemühungen, nach neuen Versuchen das vermeindliche Amin als Perchlorat, Pikrat oder auch als Kreatininsulfat zu fällen, scheitern ebenfalls. In weiteren Versuchen werden der Lithiumaluminiumhydridanteil um 50% reduziert, die Temperaturen bis auf -18°C gesenkt und die Reaktionszeiten bis auf 10 Min. verkürzt. In der DC-Kontrolle ist kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen (Fließmittel: Toluol/Ethylacetat 8 : 2, Ether/Diethylamin 9 : 1). Nach Zerstören des Lithiumaluminiumhydridüberschusses werden die Reaktionsprodukte isoliert, in trockenem Ether aufgenommen, auf -18°C gekühlt und unter Stickstoffbegasung mit etherischer HCl als farblose amorphe Niederschläge gefällt. Von diesen Niederschlägen werden ^1H -NMR-Spektren angefertigt. Indikatoren für eine erfolgte Umsetzung stellen die Signale der olefinischen Protonen, das Signal des Protons in 6-Stellung und das Signal der Acetylgruppe dar. Die Spektren ergeben keine einheitliche Zusammensetzung der jeweils isolierten Produkte, vielmehr müssen mehrere strukturähnliche Produkte in den untersuchten Niederschlägen enthalten sein.

Jedenfalls spricht dafür eine deutlich erkennbare Vervielfältigung der erwarteten Signale, Neben dem Amin wären ein Hydroxyamin als Zwischenstufe, sowie eine im Indolbereich noch acetylierte neben einer schon desacetylierten Komponenten denkbar. Diese Überlegungen werden durch Gaylord⁵⁵⁾ bestärkt, der neben der Reduktion der Nitrogruppe eine mögliche Desacetylierung von N-acetylierten Indolen durch Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid beschreibt.

Da die Reduktion aber auch über eine Oximzwischenstufe verlaufen kann⁴³⁾, sind daraus resultierende Stellungsisomere auf der Aminstufe möglich. Diese sind wiederum kaum zu trennen und damit disqualifiziert sich diese Methode für die Reduktion der Nitrogruppe.

2.9. Desacetylierung der Nitroverbindungen 17 - 20 und

21 - 24 mit Lithiumaluminiumhydrid 25, 26, 27, 28, 29, 30,

31 und 32

Aufgrund der bei den katalytischen Reduktionsmethoden beobachteten Zersetzungen werden mögliche Angriffe an Indolgerüste in Betracht gezogen. Unter Verwendung von Platin-, Nickel- und Palladium-Katalysatoren werden von einigen Autoren derartige reduktive Angriffe, die vornehmlich in 2,3-Stellung erfolgen und zum Indolin führen, beschrieben (56,57,58,59,60,61,62).

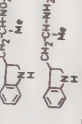
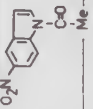
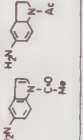
Im Vergleich mit den Arbeiten, die zur Durchführung der in den Kapiteln 2.8.1. - 2.8.3. auf Seite 59 geschilderten

Reduktionsversuche herangezogen worden sind, fällt auf, daß unter Verwendung von Palladium-Kohle-Katalysator eine Reduktion der Nitrogruppe möglich sein müßte. Jedoch ist offensichtlich die Acetylgruppe in Position 1 (für **17**) in den vorangegangenen Versuchen für die Herabsetzung des aromatischen Charakters des Elektronensystems zwischen den C-Atomen 2' und 3' und seine daraus resultierende Hydrierbarkeit verantwortlich.

Nach diesen Überlegungen wird versucht, das Indolgerüst der Verbindung **17** zu desacetylieren. Sodann soll die so erhaltene Nitroverbindung, da nunmehr ein Angriff am Indol nicht mehr befürchtet werden muß, unter Verwendung von Palladium-Kohle katalytisch zum Amin reduziert werden. Tabelle 13, Seite 66/67, bietet eine Zusammenfassung der für die beschriebenen Experimente und Überlegungen entscheidenden Details aus den herangezogenen Arbeiten. Bei N-acetylierten Indol-Derivaten ist die geplante Spaltung mit Lithiumaluminiumhydrid durchführbar. Mehrere Autoren berichten von einer glatt verlaufenden Reaktion (55,63,64,65,66).

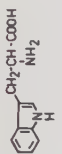
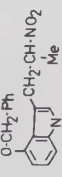
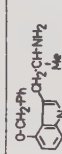
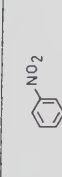
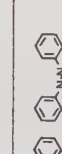
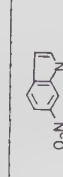
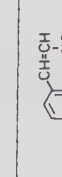
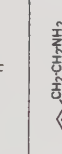
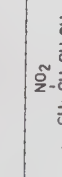
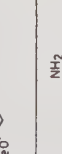
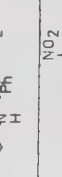
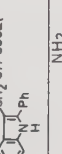
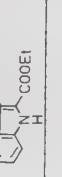
Da die Nitrogruppe in Anwesenheit gleichfalls reduzierbarer Gruppierungen erst in zweiter Linie angegriffen wird⁴³⁾, darf der Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid nicht zu groß sein, um eine eventuelle Reaktion zum Oxim zu verhindern. Außerdem muß ein guter Kontakt zwischen dem Lithiumaluminium und der eingesetzten Verbindung **17** bestehen, da die Reaktionszeit offensichtlich weniger als 10 Min. beträgt (vergl. Kapitel 2.8.7., Seite 63), d.h. es muß in möglichst konzentrierter Lösung gearbeitet werden. Aufgrund der schlechten

Tab. 13: Zusammenfassung der katalytischen Hydrierungsmethoden und ihrer Reaktionsbedingung für Indole sowie Nitrogruppen unter Verwendung verschiedener Katalysatoren

Ausgangsverbindung	Katalysator od. Agens	H ₂ -Druck	Lösungsm.	Lösungsm. Zusatz	Temp. °C	Zeit	1 Schr.	2 Schr.	Endprodukte	Ausb. %	Lit.
	PtO ₂	norm.	Eisessig	--	18°			X			56
	Ni, NiO	<25 bar		verd. Säure	225°		X				57
	Raney-Ni	100-110 bar	EtOH Cyclohexan Dioxan		150-160°		X				58
	PtO ₂	norm.	1 : 1 EtOH- wässr. HBF ₄		Raumtemp.	45 min	X			quant.	59
	PtO ₂ Raney-Ni	1 bar 50 bar	methanol. HCl 2Nethanol. NH ₃		20° 50°	42 h 5 h	X			39% 12%	60
	Pd/BaSO ₄ 5% Pd/C	0.65 bar 3.3 bar	EtOH abs.		20°	1 h	X			89% 93%	61
	Pd(OH) ₂ / BaSO ₄	norm.	Eisessig	HCl	60°	1.5 h	X			80%	62
	Raney-Ni	3 bar	MeOH		Raumtemp.	3.5 h	X				38
	Raney-Ni	30 bar	EtOH		30-40°	3 h	X				39

Angriff am Indolkörper

Redukt.d. NO₂-Gr.
mit Raney-Ni

Reduktion der NO ₂ -Gruppe mit Raney-Ni		Raney-Ni	norm.	EtOH abs.		100°	1 h	X		87.1%	40
		Raney-Ni	105 bar	EtOH		Start 23° Stop 85°		X		81.6%	41
Reduktion mit Hydrazinhydrat		Raney-Ni W6	norm.	16% methanol. NH ₃	Spur Platin-chlor-was.st.	Raum-temp.		X		84%	42
		Hydrazinhydrat Pd/CaCO ₃	norm.	MeOH	KOH	Kochen	1 h	X		50%	45
Reduktion mit Palladium		Hydrazinwässr. Raney-Ni	norm.	MeOH		55° 65°		X		75.6%	44
		Pd (mohr)	2 bar	Eisessig	H ₂ SO ₄ Konz.	15°	16min	X			46
Reduktion mit Palladium		Pd/C	4 bar	EtOH	Eisessig	80°	5 h	X		76%	47
		Pd/C	2.8 bar normal	Eisessig EtOH abs.		70°	4 h 65 h	X		82.6% 51 %	49
		Pd/C 30%	3 bar	Eisessig		Raum-temp.		X		46% 13%	50
		Pd/CaCO ₃	1 bar	MeOH		40°				83%	48

Löslichkeit der Verbindung **17** in Ether scheidet dieses unter Standardbedingungen oft verwendete Lösungsmittel aus. Lansbury⁶⁷⁾ gibt neben Ether und wasserfreiem Tetrahydrofuran auch Pyridin als geeignetes Lösungsmittel an. Er berichtet in seiner Veröffentlichung über die reduktive Spaltung von Ketonen mit Lithiumaluminiumhydrid von spontanen Reaktionen bei Raumtemperatur. Dies steht im Einklang mit den im vorliegenden Fall gemachten Beobachtungen. Nach schneller Zugabe einer konzentrierten Lösung von **17** in wasserfreiem Tetrahydrofuran zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid in wenig wasserfreiem Tetrahydrofuran kommt es zu einer kurzen heftigen Reaktion unter starkem Aufschäumen. Stoppt man die weitere Reaktion durch Zerstören des Lithiumaluminiumhydrid-Überschusses unmittelbar nach dem Aufschäumen, wird nach dem üblichen Aufarbeitungsprocedere aus dem Reaktionsgemisch eine gelbe harzige Komponente isoliert. In der DC-Kontrolle erweist sie sich als schwach verunreinigtes Produkt mit einem R_f -Wert von 0.49 (Fließmittel: Toluol/Ethylacetat 8 : 2). Die Verunreinigungen werden durch Chromatographie über eine Kieselgel-Säule (Silica Woelm 32 - 100[®]) abgetrennt. Das Elutionsmittel Toluol/Ethylacetat (8 : 2) wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der gelbe harzige Rückstand durch ¹H-NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie sowie Infrarotspektroskopie als 5-exo-Indol-3'yl-6-endo-nitro-bicyclo-[2.2.1]-hept-2-en (**25**) identifiziert. Im ¹H-NMR-Spektrum tritt das Signal der Acetyl-Gruppe von **17** (2.6 ppm) nicht mehr auf, was für eine gelungene Reaktion spricht. Die übrigen Signale für den Norbornenbereich entsprechen denen von **17**.

Die ^1H -chemischen Verschiebungen des Indolbereiches korrespondieren mit den diesbezüglichen Angaben über kondensierte Heterocyclusen einschlägiger Tabellenwerke³¹⁾. Eine davon abweichende stärkere Hochfeldverschiebung von $\Delta\delta \approx 0.24$ ppm für das Signal des Protons in 2'-Position erklärt sich aus dem +J Effekt des Alkyl-Substituenten in Position 3'.

Für die gelungene Umsetzung sprechen auch der Molpeak im Massenspektrum $m/z = 254$ sowie das IR-Spektrum, in dem die Absorptionsbande für die $\text{C} = \text{O}$ Streckschwingung bei 1710 cm^{-1} von **17** nicht mehr auftritt.

In gleicher Weise werden die desacetylierten Verbindungen **26, 27, 28, 29, 30, 31** und **32** (siehe Schema 3, Seite 14) dargestellt. Ihre Struktur wird durch ^1H -NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie, sowie Infrarotspektroskopie gesichert. Die Zuordnung der Signale in den $250\text{ MHz } ^1\text{H}$ -NMR-Spektren erfolgt in Analogie zu **25**. Zur besseren Übersicht werden die entsprechenden Daten in den Tabellen 14 und 15, Seite 70 und 71, zusammengestellt. Die Massensabbauten der desacetylierten Verbindungen entsprechen den in Kapitel 2.6.2., Seite 46 diskutierten Abbauwegen. Die charakteristischen Peaks, ihre relativen Intensitäten und die Schema 5, Seite 48 entsprechenden Abbauwege, werden in Tabelle 16, Seite 72 für die Verbindungen **25, 26, 27** und **28** aufgelistet. Der Massenabbau der Verbindungen **29 - 32** vollzieht sich nach den gleichen Regeln wie in Kapitel 2.7., Seite 55 bereits diskutiert.

Tab. 14: ^1H -NMR Daten von **25**, **26**, **27** und **28** (δ/ppm)
 ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$)

Proton in Position	V e r b i n d u n g s - N r .			
	25	26	27	28
1	3.13. mc	3.16 mc	2.94 mc	2.85 mc
2	6.63 dd	6.18 mc	5.95 mc	5.97 mc
3	6.14 dd	6.18 mc	5.95 mc	5.97 mc
4	3.59 mc	3.43 mc	2.94 mc	2.94 mc
4a	---	---	2.21-2.26 m	2.03-2.08 m
5x	---	4.39 dd	---	---
5n	3.92 dd	---	---	---
5	---	---	2.44 mc	2.44 mc
6x	5.52 dd	---	---	4.21 dd
6n	--	4.91 dd	4.0 dd	---
7x	---	---	5.19 dd	---
7n	---	---	---	4.95 dd
7a	1.88 dd	2.44 dd	---	---
7s	1.59 mc	1.73 mc	---	---
8	---	---	2.78 mc	2.77 mc
8a	---	---	2.44-2.49 m	2.23-2.29 m
9s	---	---	1.29-1.34 m	1.19 dd
9a	---	---	1.14-1.17 m	0.93 dd
10s	---	---	1.24-1.30 m	1.47 dd
10a	---	---	2.29-2.35 m	2.42 m
2'	7.53 mc	7.62 bs	7.45 mc	7.72 d
4'	7.86 mc	7.88 mc	7.91 mc	7.93 mc
5'	7.31 mc	7.34-7.37 m	7.27-7.4 m	7.31-7.41 m
7'	7.65 mc	7.62 mc	7.64 mc	7.64 mc
NH	12.14 bs	12.12 bs	12.09 bs	12.23 bs

Tab. 15: ^1H -NMR-Daten von **29**, **30**, **31** und **32** (δ/ppm)
 ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$)

Proton in Position	V e r b i n d u n g s - N r .			
	29	30	31	32
1	3.17 mc	3.37 mc	2.88 mc	2.82 mc
2	6.63 dd	6.33 dd	5.96 mc	5.96 mc
3	6.14 dd	6.21 dd	5.96 mc	5.96 mc
4	3.6 mc	3.47 mc	2.95 mc	2.82 mc
4a	---	---	2.2-2.24 m	2.05-2.10 m
5x	---	4.11 dd	---	---
5n	3.92 dd	---	---	---
5	---	---	2.47 mc	2.48 mc
6x	5.51 dd	---	---	4.25 dd
6n	---	4,68 dd	3,97 dd	---
7x	---	---	5.16 dd	---
7n	---	---	---	4.95 dd
7a	1.91 dd	2.22 dd	---	---
7s	1.61 mc	1.77 mc	---	---
8	---	---	2.78 mc	2.86 mc
8a	---	---	2.42-2.47 m	2.31-2.36 m
9s	---	---	1.28-1.32 m	1.21 dd
9a	---	---	1.13 dd	0.96 dd
10s	---	---	1.28-1.32 m	1.45 dd
10a	---	---	2.34 m	2.41 m
2'	7.52 d	7.15 d	7.43 d	7.71 d
4'	7.47 d	7.10 d	7.47 d	7.54 d
6'	7.16 dd	6.78 dd	7.17 dd	7.17 dd
7'	7.57 d	7.28 d	7.56 d	7.58 d
-O-CH ₃	3.83 s	3.81 s	3.89 s	3.90 s
NH	12.02 bs	10.01 bs	11.95 bs	12.03 bs

Tab. 16: Charakteristische Peaks und ihre relativen Intensitäten aus den Massenspektren von **25**, **26**, **27** und **28**.

Verbindung Nr.	m/z	relative Intensität / %		Abbauweg
		Verb.-Nr. 25	Verb.-Nr. 26	
25 und 26	M ⁺ 254	3	8	-
	208	100	100	D
	188	57	91	A ₁
	141	41	58	A ₂
	130	33	45	C
	115	24	29	A ₃
	66	44	13	B
27 und 28	M ⁺ 320	Verb.-Nr. 27	Verb.-Nr. 28	-
	273	63	6	M ⁺ -NO ₂ ⁺ , H ⁺
	208	45	97	
	188	97	100	D
	141	31	8	A ₁
	130	26	35	A ₂
	115	100	28	C
	66	23	5	A ₃
		27	17	B

2.10. Reduktion der Nitroverbindungen 25 - 28 und 29 - 32
mit Palladium-Kohle-Katalysator-H₂ zu den entsprechen-
den Amino-Heptanen 33, 34, 37 und 38 und Aminodimethano-
naphthalinen 35, 36 und 39, 40.

Es wird versucht, die desacetylierte Verbindung 25 im Autoklaven durch Druckhydrierung mit Palladium-Kohle (10% Pd) als Katalysator unter in der Literatur angegebenen Bedingungen^{14,49,50,61} für Nitroindole und Nitrobornane (Lösungsmittel absoluter Ethanol, Eisessigzusatz, 80 bar H₂ und Raumtemperatur) zum entsprechenden Amin zu reduzieren. Nach einer Reaktionszeit von 3 Stunden wird die Hydrierung abgebrochen. Nach dem Aufarbeitungsprozeß wird der verbleibende Rückstand dünnenschichtchromatographisch und ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht.

Die Dünnschichtchromatogramme zeigen zum einen eine totale Umsetzung des Ausgangsproduktes (R_f = 0.49) zum Reaktionsprodukt mit dem R_f-Wert: 0 (Fließmittel Toluol/Ethylacetat 8 : 2) zum anderen aber das Reaktionsprodukt als Mehrkomponentengemisch mit den R_f-Werten: 0.15, 0.6 und 0.69 (Ausgangssubstanz R_f = 0.41, Fließmittel Ether/Diethylamin 9 : 1). Dieser Befund wird durch das ¹H-NMR-Spektrum bestätigt. Neben den erwarteten Resonanzsignalen für das gewünschte Aminoheptan erscheinen noch zusätzliche Signale, die für weitere Komponenten sprechen. So sind sowohl ein Aminohepten mit der aus Verbindung 25 noch verbliebenen Doppelbindung als auch eine schon zum entsprechenden Indolin reduzierte Komponente denkbar. Um zu klären, ob für das Auftreten mehrerer Reaktionsprodukte eine Zeitabhängigkeit besteht, wird die

Reaktionszeit in einem weiteren Versuch unter ansonsten gleichen Bedingungen auf 30 Minuten gekürzt. Nach entsprechender Aufarbeitung erhält man farblose Kristalle, die sich in der dünnschichtchromatographischen Kontrolle als einheitliches Produkt erweisen ($R_f=0$, Fließmittel: Toluol/Ethylacetat 8:2; $R_f=0.15$, Fließmittel: Ether/Diethylamin 9:1).

Die Resonanzsignale im 250 MHz- ^1H -NMR-Spektrum entsprechen den Erwartungen für das Aminoheptan **33** und lassen sich wie folgt zuordnen: Das Signal bei 3.61 ppm entspricht aufgrund der Kopplungskonstanten (siehe Seite 32) und der aus der Reduktion der Nitrogruppe bei **25** zur Aminogruppe bei **33** resultierenden Hochfeldverschiebung von $\Delta\delta = 1.92$ ppm dem Proton in 2-Stellung. Die Zuordnung des Signals bei 2.61 ppm zum Proton in 3-Stellung wird aufgrund der Kopplungen mit den entsprechenden Kopplungskonstanten (siehe Seite 39) vorgenommen. Die Zugehörigkeit der Signale bei 2.4 ppm zum Proton in 4-Stellung und bei 2.22 ppm zum Proton in 1-Stellung wird durch ein Doppelresonanzexperiment bewiesen. Nach Einstrahlen der Resonanzfrequenz bei 3.61 ppm (Proton in 2x-Stellung) verändert sich erwartungsgemäß das Signal für das Proton in 3-Stellung wie auch das Signal bei 2.22 ppm, das somit eindeutig dem Proton in 1-Stellung zuzuordnen ist. Die Protonen in 5- und 6-Stellung gehören zu einem System höherer Ordnung mit einem komplizierten Kopplungsschema. Die Signalgruppierungen erscheinen erwartungsgemäß im Bereich von 1.28 - 1.71 ppm und von 2.05 - 2.16 ppm, wobei der letztgenannte Bereich durch den Einfluß der Aminogruppe in 2n-Stellung offensichtlich dem Proton in 6n-Stellung zugerechnet werden muß. Die Protonen in 7-Stellung werden analog zur Diskussion auf Seite 41 den Signalen bei 1.26 und 1.78 ppm zugeordnet. Im Indolbereich erscheint wie schon bei Verbindung **25** das Signal des Protons in 4'-Position bei tieferem Feld (8.05 ppm) als das des Protons in 7'-Position (7.55 ppm). Die Protonen in 6'- und 5'-Stellung

treten im Bereich von 7.28 - 7.34 ppm in Resonanz und überlagern hier auch das dem Proton in 2'-Stellung zuzordnende Resonanzsignal. Diese Erkenntnis kann aus dem Integral über den Signalen gewonnen werden.

In nachfolgenden Versuchen erweist sich die angewandte Reduktionsmethode als nicht reproduzierbar. Variationen der Katalysatormenge, des Eisessigzusatzes sowie des angewandten Druckes ergeben keinerlei Verbesserung.

Auf Anregung von Seidelmann⁶⁸⁾ werden mehrere Versuche zur Reduktion der Nitroverbindungen 25 - 32 unter Verwendung verschiedener Katalysatoren und einer neuartigen, von der Fa. Hoffmann-LaRoche entwickelten, Niederdruck-Hydrierungsapparatur durchgeführt. Dabei ist die Erstellung von Reaktionskurven über den elektronischen Abgriff der vom Reaktionsgemisch aufgenommenen Wasserstoffmenge gegen die Zeit im Mikromaßstab möglich.

Anhand der Versuchsergebnisse lassen sich die Bedingungen für eine reproduzierbare katalytische Hydrierung der Nitroverbindungen 25 - 32 zu den entsprechenden Aminen 33 - 40 (siehe Schema 3, Seite 14) ermitteln.

Bei den Nitroheptenen 25, 26, 29 und 30 wird der Katalysator Palladium auf Kohle (5% Pd) im Verhältnis 1 : 1 zugesetzt, wohingegen die Reduktion der Nitrodimethanonaphthaline 27, 28, 31 und 32 einen höheren Katalysatorzusatz im Verhältnis 1 : 2 erfordert. Während die H₂-Aufnahme bei den Verbindungen 25, 26, 29 und 30 spontan einsetzt, muß im Falle der Verbindungen 27, 28, 31 und 32 die Reaktion durch Zuführung einer geringen Aktivierungsenergie (kurzes Erwärmen auf 40°C) gestartet werden. Die Hydrierung der olefinischen Doppel-

bindung in 2,3-Stellung und der Nitrogruppe in 6- bzw. 7-Stellung gelingt bei Raumtemperatur unter H_2 -Normaldruck. Aus dem jeweiligen im voraus berechneten theoretischen H_2 -Aufnahmevermögen und der während der entsprechenden Hydrierungen aufgezeichneten Reaktionskurven (tatsächliche H_2 -Aufnahme pro Zeit) kann ein Stufenmechanismus abgeleitet werden. Die beabsichtigte Hydrierung erfordert jeweils 4 Äquivalente H_2 , wovon 1 Äquivalent auf die olefinische Doppelbindung und 3 Äquivalente auf die Nitrogruppe entfallen. Die Reaktionskurven weisen deutlich zwei zeitlich voneinander getrennte Reaktionsstufen auf, die eine H_2 -Aufnahme im Verhältnis von ca. 1 : 3 darstellen. Im ersten Schritt wird also die Doppelbindung im Hepten- bzw. Dimethanonaphthalinbereich hydriert, während die Nitrogruppe erst im zweiten und damit reaktionsgeschwindigkeitsbestimmenden Schritt zum Amin reduziert wird. Abbildung 14 zeigt zur Verdeutlichung die Reaktionskurven der Hydrierungen von **29** und **27** stellvertretend für die Nitrohepten- bzw. Nitrodimethanonaphthalinreihe.

Nach Aufnahme der benötigten Äquivalente H_2 wird die Reaktion abgebrochen. Die Aminoverbindungen **33** - **40** werden als farblose Kristalle erhalten. Ihre Struktur wird durch 1H -NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Infrarotspektroskopie bewiesen. Zur besseren Übersicht sind die 1H -NMR-Daten der Verbindungen **33** - **40** in den Tabellen 17 und 18 aufgelistet.

Tab. 17: ^1H -NMR-Daten der Verbindungen **33** - **36** ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$)

Lsm.	Proton in Position	Verbindungs-Nr.			
		33	34	35	36
[D ₅] P Y r i d i n	1	2.22 mc	2.65 mc	2.13 mc	2.63 mc
	2x	3.61 dd	---	3.61 dd	---
	2n	---	3.17 dd	---	3.15 dd
	3x	---	3.2 dd	---	3.15 dd
	3n	2.61 dd	---	2.46 dd	---
	4	2.4 mc	2.08 mc	2.3 mc	2.21 mc
	4a	---	---	2.07 dd	1.69 dd
	5x	1.28-	1.46 mc	---	---
	5n	1.71 m	1.18 mc	---	---
	5	---	---	2.33 mc	1.88 mc
	6x	1.28-1.71m	1.46 mc	1.46-1.6m	1.55 mc
	6n	2.05-2.16m	1.18 mc	1.32-1.38m	1.03-1.16m
	7x	---	---	1.46-1.6m	1.55 mc
	7n	---	---	1.32-1.38m	1.03-1.16m
	7a	1.26 dd	1.34 dd	---	---
	7b	1.78 mc	2.06 mc	---	---
	8	---	---	2.33 mc	1.88 m
	8a	---	---	2.66 dd	1.97 dd
	9a	---	---	1.24 d	1.24 d
	9b	---	---	1.71 dd	1.94 dd
	10a	---	---	1.46-	1.03-1.16m
	10b	---	---	1.6 m	1.24 m
	NH ₂ -1'	11.82 mc	11.85 mc	11.82 mc	11.87 mc
	2'	7.28-7.34d	7.35 d	7.39 d	7.41 d
	4'	8.05 dd	7.92 dd	8.12 dd	7.99 dd
	5'	7.28-	7.26-	7.3-	7.26-
	6'	7.34 m	7.32 m	7.36 m	7.33 m
	7'	7.55 dd	7.6 dd	7.61 dd	7.59 dd

Tab. 18: ^1H -NMR-Daten der Verbindungen 37 - 40 ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$)

Lsm.	Proton in Position	Verbindungs-Nr.			
		37	38	39	40
$[\text{D}_5]$	1	2.2 mc	2.68 mc	2.13 mc	2.66 mc
	2x	3.57 dd	---	3,59 dd	---
	2n	---	3.2 dd	---	3.17 dd
	3x	---	3.2 dd	---	3.17 dd
	3n	2.57 dd	---	2.45 dd	---
	4	2.42 mc	2.08 mc	2.37 mc	2.23 mc
	4a	---	---	2.0 dd	1.68 dd
	5x	1.25-	1.48 mc	---	---
	5n	1.74 m	1.18 mc	---	---
	5	1.74 m	1.18 mc	---	---
	6x	1.25-1.74m	1.48 mc	1.44-1.58m	1.55 m
	6n	2.07 mc	1.18 mc	1.28-1.4 m	1.15-1.33m
	7x	---	---	1.44-1.58m	1.55 m
	7n	---	---	1.28-1.4 m	1.15-1.33m
	7a	1.26 dd	1.35 dd	---	---
	7b	1.79 mc	2.08 mc	---	---
	8	---	---	2.28 mc	1.87 mc
	8a	---	---	2.64 dd	2.04 dd
	9a	---	---	1.24 d	1.26 d
	9b	---	---	1.73 dd	1.94 dd
	10a	---	---	1.44-	1.05-1.15dd
	10b	---	---	1.6 m	1.26 m
n	NH_2-1'	11.62 m	11.7 mc	11.82 mc	11.74 mc
	2'	7.29 d	7.35 d	7.39 d	7.4 d
	4'	7.67 d	7.59 d	7.79 d	7.62 d
	6'	7.08 dd	7.1 dd	7.16 dd	7.15 dd
	7'	7.5 d	7.51 d	7.54 d	7.5 d
-	-OMe	3.86 s	3.85 s	3.89 s	3.88 s

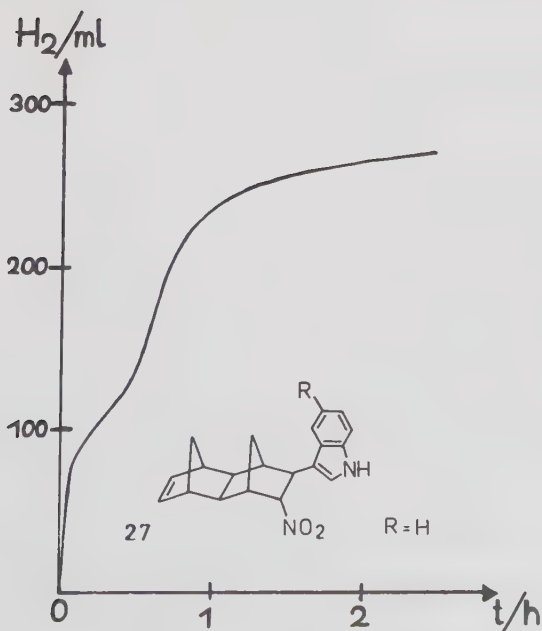
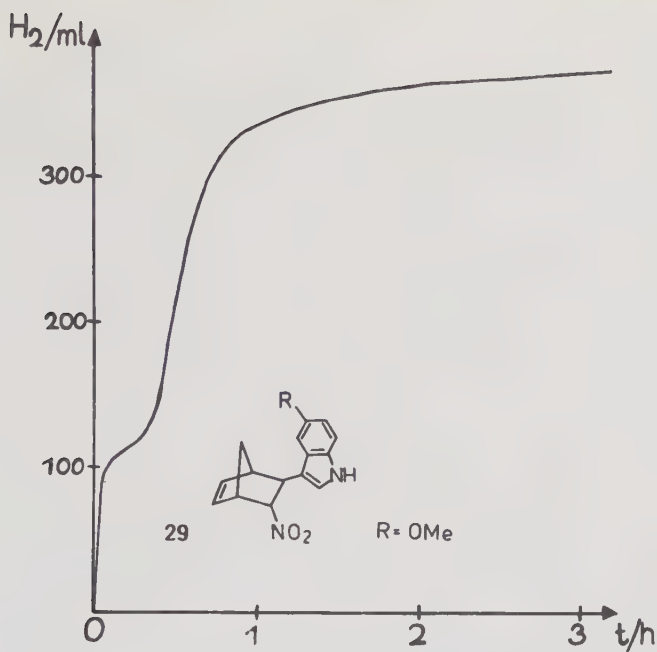


Abb. 14: Reaktionskurven der katalytischen Hydrierungen von **29** und **27** (Pd/C-Katalysator, H_2 -Normaldruck)

Das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **33** ist bereits auf Seite 74 diskutiert worden. Im ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **34** erscheint das Signal des Protons in Position 1 durch den Einfluß der Aminogruppe in 2x-Stellung bei 2.65 ppm, wohingegen das Proton in 4-Stellung davon unbeeinflusst entsprechend der Literaturangaben³¹⁾ bei 2.08 ppm in Resonanz tritt. Auch auf die Protonen in den Positionen 5n, 6n, 5x und 6x ist kein Einfluß der Aminogruppe gegeben, so daß auch hier die Positionen der Resonanzsignale den Literaturangaben entsprechen³¹⁾. Wie schon in Kapitel 2.6.2., Seite 39 diskutiert, erfährt das Signal des Protons in 7b-Stellung der Verbindung **34** im Vergleich zu **33** eine stärkere Tieffeldverschiebung ($\Delta\delta = 0.28$ ppm) als das Proton in Position 7a ($\Delta\delta = 0.08$ ppm). Ein Doppelresonanzexperiment zur Unterscheidung der Protonen in Position 2 und 3 erlaubt die Zuordnung der Signale bei 3.17 und 3.20 ppm. So ändert sich das Signal bei 3.20 ppm nach dem Einstrahlen einer zweiten Frequenz bei 2.08 ppm (Position 4) und ist damit dem Proton in Position 3 zuzuordnen, während offensichtlich das Proton in Position 2 bei 3.17 ppm in Resonanz tritt. Die Interpretation des Indolbereichs erfolgt in Analogie zur Diskussion bei Verbindung **33** (siehe Seite 74).

In diesem Fall allerdings wird das Signal des Protons in 2'-Stellung nicht überlagert und erscheint als Dublett bei 7.35 ppm.

In den ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **35** und **36** ergeben sich die Zuordnungen der Signale für die Protonen in den Positionen 1, 2, 3 und 4 aus den gleichen Überlegungen wie in den vorangegangenen Spektrendiskussionen der Verbin-

dungen **33** und **34** (siehe Seite 74 und Seite 80). Die Protonen in den 5- und 8-Positionen sind chemisch und magnetisch äquivalent, so daß sich ihre Resonanzsignale für **35** bei 2.33 ppm bzw. für **36** bei 1.88 ppm überlagern. Aufgrund des Effektes der endoständigen Aminogruppe auf das Proton in Position 8a erscheint bei **35** sein Resonanzsignal in Form eines Doppeldubletts bei tieferem Feld (2.66 ppm) als das des Protons in 4a-Stellung (2.07 ppm).

Bei Verbindung **36** bewirkt die exo-Stellung der Aminogruppe sowie die bessere Abschirmung durch die Brücke im Vergleich zu **35** eine stärkere Hochfeldverschiebung für das Proton in 8a-Stellung ($\Delta\delta = 0.69$ ppm) als für das Proton in 4a-Stellung ($\Delta\delta = 0.38$ ppm).

Durch den geringen Einfluß der endoständigen Aminogruppe erscheint bei **35** das Proton in 9b-Stellung bei 1.71 ppm. Die Entschirmung ist im Falle der exoständigen Aminogruppe bei **36** wie zu erwarten noch größer und bewirkt eine stärkere Tieffeldverschiebung ($\Delta\delta = 0.23$ ppm). Bei beiden Verbindungen erscheint das Resonanzsignal für das Proton in 9a-Position bei 1.24 ppm, wird jedoch bei **36** von dem Signal des Protons in 10b-Stellung überlagert, das gegenüber dem 10a-Signal durch den schwachen Einfluß der exo-ständigen Aminogruppe eine geringere Hochfeldverschiebung erfährt ($\Delta\delta = 0.24$ ppm).

Bei Verbindung **35** überlagern sich die Resonanzsignale der 6x-, 7x-, sowie der 10a- und b-ständigen Protonen im Bereich von 1.46 - 1.6 ppm während den 6n- und 7n-Protonen der Bereich von 1.32 - 1.38 ppm zuzuordnen ist. Für die Verbindung **36** wird der Bereich von 1.03 - 1.16 ppm den Protonen in den Positionen 6n, 7n, sowie 10a zugeordnet. Die Zuordnung der

6x und 7x-Protonen ergibt sich aus den einschlägigen Tabellenwerken³¹⁾.

Die Massenspektren der Verbindungen **33** und **34** sind ebenso wie die der Verbindungen **35** und **36** identisch. Der Massenabbau liefert charakteristische Fragmentationen, aus denen ein allgemeines Fragmentierungsschema für Bicyclo-heptane bzw. Dimethanonaphthaline abgeleitet werden kann.

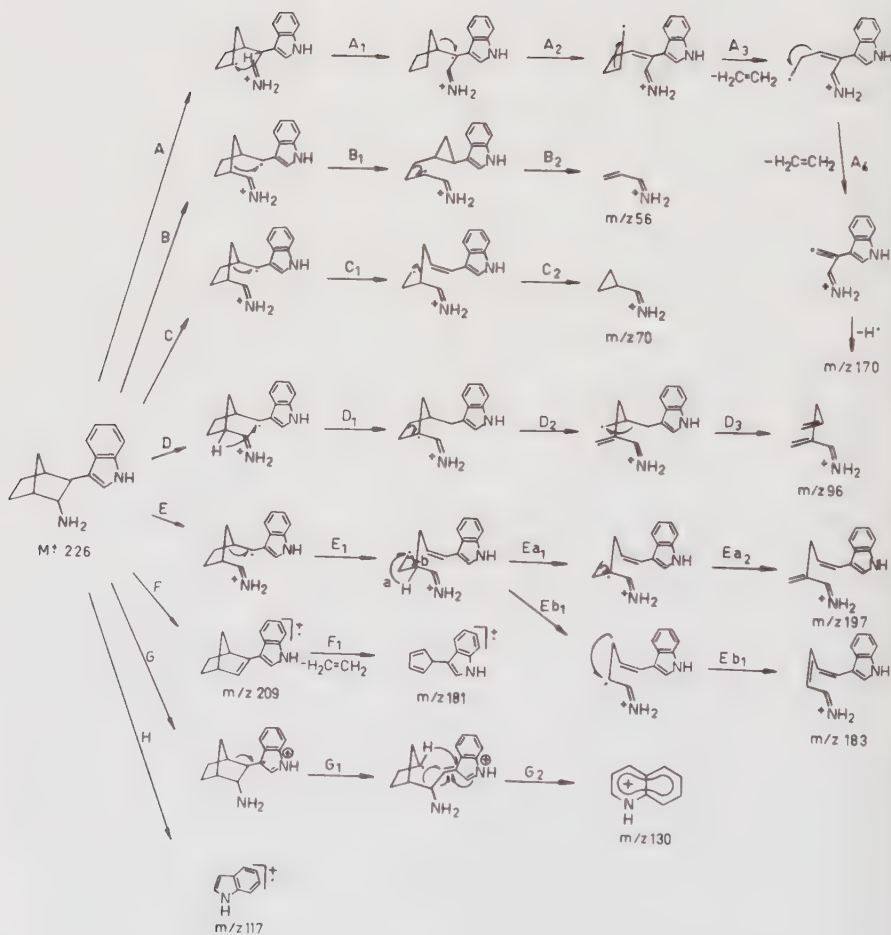
Am Beispiel der Verbindung **33** werden die typischen Abbauewege in Schema 7 dargestellt. Die Arbeiten von Daniel et al.^{69,70)} und Chen et al.⁷¹⁾ liefern die Grundlagen für die Interpretation des Abbauverhaltens der Bicyclo-Verbindungen. Bei dem Abbauweg A ist der primäre Schritt die Onium-Spaltung der C₁-C₂-Bindung, bei den Abbauewegen B, C, D und E die Onium-Spaltung der C₂-C₃-Bindung. Durch anschließende Wanderung von Wasserstoff-Radikalen, Abspaltung von Ethylen als Neutralteil, sowie Abspaltung von Wasserstoff-Radikalen werden die entsprechenden Onium-Produkte gebildet.

Der Abbauweg F führt nach Abspaltung eines Mols Ammoniak als Neutralteil unter RDA-Spaltung zum Fragment-Ion $m/z = 181$. Auf dem Fragmentierungsweg G wird nach Spaltung der C2'-C3'-Bindung und Wasserstoff-Radikal-Wanderung das Tropyliumanalogon $m/z = 130$ erhalten, während H 1 Mol Indol $m/z = 117$ liefert.

Eine Auflistung der entsprechenden Peaks mit ihren relativen Intensitäten ist für alle, in dieses Fragmentierungsschema passenden Verbindungen der vorliegenden Arbeit, geordnet nach den jeweiligen Abbauewegen, in Tabelle 19 gegeben.

Tab. 19: Charakteristische Peaks und ihre relativen Intensitäten aus den Massenspektren der Verbindungen **33**, **34**, **35**, **36**, **37**, **38**, **39**, **40**, **42**, **43** und **45** nach den Abbauebenen aus Schema 7.

Abbaueweg	rel. Intensität / %					m/z	rel. Intensität / %					m/z	rel. Intensität / %			Abbaueweg
	33	34	35	36	37		38	39	40	42	43		45			
M ⁺	292	-	60	87	322	-	-	47	47	308	-	-	11	M ⁺		
-OH [•]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	255	21	13	-	-OH [•]		
-CH ₂ O	-	-	-	-	226	3	3	4	4	-	-	-	-	-CH ₂ O		
-C ₁₂ H ₁₄	-	-	22	42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-C ₁₂ H ₁₄		
M ⁺	226	43	38	-	256	51	44	-	-	242	87	62	-	M ⁺		
E _{a2}	197	2	5	11	227	4	3	-	-	213	6	4	-	E _{a2}		
E _{b2}	183	4	5	6	213	5	4	4	4	199	11	8	-	E _{b2}		
F ₁	181	7	7	11	211	8	5	4	4	197	16	10	7	F ₁		
A ₄	170	8	9	4	200	10	8	-	-	186	22	13	3	A ₄		
G ₂	130	100	100	100	160	100	100	100	100	146	100	100	100	G ₂		
H	117	11	9	32	147	12	5	6	6	133	16	13	23	H		
D ₃	96	6	15	5	96	4	3	14	12	96	9	7	16	D ₃		
C ₂	70	13	11	-	70	9	8	-	-	70	21	18	-	C ₂		
B ₂	56	38	33	38	56	25	24	11	11	56	74	61	6	B ₂		



Schema 7: Massenspektrometrische Abbauwege A - H von 33

In den IR-Spektren der Verbindungen **33 - 36** treten bei 3400 cm^{-1} die Absorptionsbanden der Amin-Valenzschwingung auf, während die Banden der entsprechenden Deformationsschwingungen bei 1575 cm^{-1} zu finden sind.

Die ^1H -NMR-Spektren der Methoxy-Verbindungen **37 - 40** lassen sich anhand der Ausführungen zu den Verbindungen **33 - 36** (siehe Seite 74 und Seite 80) eindeutig interpretieren (siehe auch Tabelle 15, Seite 71). Das Signal der Methoxygruppe erscheint als Singulett bei 3.86 ppm. Durch die Methoxygruppe in 5'-Position ist auch eine eindeutige Zuordnung der Resonanzsignale für die Protonen in 4'-, 6'-, 7'- und 2'-Position anhand der chemischen Verschiebungen sowie der auftretenden Kopplungen mit den entsprechenden Konstanten gegeben.

Die Massenspektren der Aminoheptan- sowie der Dimethanonaphthalin-Verbindungen sind jeweils gleich. Die auftretenden Fragmentationen entsprechen den Abbauwegen in Schema 7 (siehe Seite 84). Die in den Massenspektren auftretenden Peaks und ihre relativen Intensitäten sind in Tabelle 19, Seite 83, aufgelistet.

Die IR-Spektren zeigen die bekannten Absorptionsbanden für die Amin-Valenz- und die Amin-Deformationsschwingungen.

2.11. Etherspaltungsversuche an 5-Methoxytryptamin (41) mit Bortribromid

Durch Etherspaltung sollen aus den 5'-Methoxyverbindungen **37**, **38**, **39** und **40** die eigentlichen Serotoninanalogen 5'-Hydroxyverbindungen **42**, **43**, **44** und **45** synthetisiert werden. Da aufgrund von Beobachtungen aus vorhergehenden Versuchen über das Verhalten der Substanzen gegenüber Säuren (vergl. Kapitel 2.8.3., Seite 60, Kapitel 2.8.5., Seite 61, Kapitel 2.8.6., Seite 62, Kapitel 2.8.7., Seite 62) mit Schwierigkeiten gerechnet wird, sollen die Bedingungen für eine erfolgreiche Umsetzung an einer geeigneten Pilotsubstanz ermittelt werden.

Wegen seines gleichen Lösungsverhaltens und der mit den Methoxyverbindungen **37**, **38**, **39** und **40** zu vergleichenden Eigenschaften wird die Etherspaltung mit Bortribromid in Methylenchlorid in der von Benton et al.⁷²⁾ beschriebenen Weise an 5-Methoxytryptamin (**41**) versucht. Die aus dieser Umsetzung resultierende Verbindung wäre das Serotonin (5-Hydroxytryptamin). Die Umsetzung wird in einer Stickstoffatmosphäre ausgeführt, da durch den Ausschluß von Luftsauerstoff die Bildung eines chinoiden Systems im Indolgerüst als unerwünschter Nebeneffekt vermieden werden soll. Nach mehreren erfolglosen Versuchen erweist sich die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches als das eigentliche Hindernis. Dünnschichtchromatographische Kontrollen zeigen, daß nach einer Reaktionszeit von drei Stunden die totale Umsetzung vom Ausgangsprodukt mit dem R_F -Wert = 0.43 zum Reaktionsprodukt mit dem R_F -Wert = 0.31 erfolgt ist (Fließmittel: Diethylamin, Toluol, Isopropanol, 2 : 3 : 5).

Das Reaktionsprodukt zeigt eine positive Eisen-III-Reaktion, was auf phenolische Eigenschaften hindeutet. Die eigentliche Etherspaltung ist also offensichtlich erfolgt. Beim weiteren Aufarbeiten wird eine immer stärker werdende Rotfärbung beobachtet, und die Dünnschichtchromatogramme zeigen eine schnelle Verschiebung zu einem Zersetzungsprodukt mit einem R_f -Wert von 0.06. Die Ursache für die Zersetzung wird in der bei der Zerstörung des überschüssigen Bortribromids entstehenden HBr vermutet. Unter Normalbedingungen wird eine Extraktion des Reaktionsproduktes durch die gleichzeitig anfallende Borsäure unmöglich.

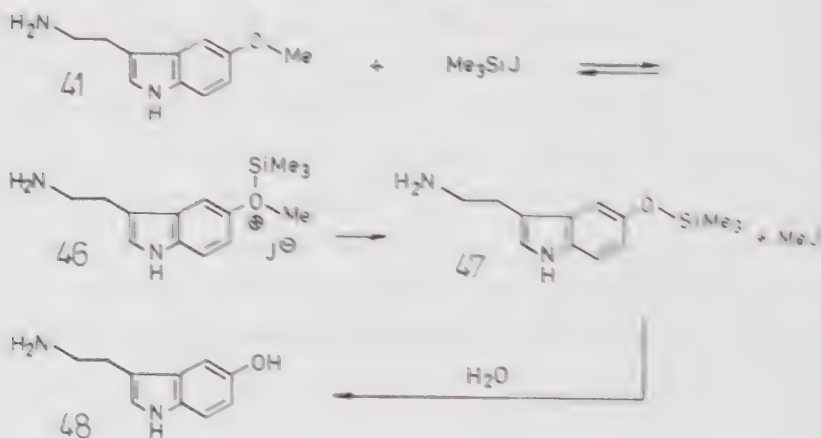
Durch Verwendung wasserfreier Lösungsmittel, Entfernen des gering gehaltenen Bortribromidüberschusses im Hochvakuum und durch anschließende Methanolyse wird das anfallende Bor überwiegend als Borsäuremethylester entfernt. Damit ist die Borsäure, wie auch die HBr auf ein Minimum reduziert, jedoch genügt diese geringe Menge offensichtlich, um eine schnelle Zersetzung zu bewirken.

2.12. Etherspaltung mit Trimethylsilyliodid an 5-Methoxytryptamin (41) sowie an den Methoxyverbindungen 37 - 40 zu den entsprechenden Hydroxyindolen (42, 43, 44, 45).

In ihrer Veröffentlichung über die diversen, zur Etherspaltung verwendeten Reagenzien beschreiben Bhatt und Kulkarni⁷³⁾ Trimethylsilyliodid als wirkungsvolles Reagenz zur Spaltung von Ethern und Estern. Die Reaktion läuft unter extrem milden Bedingungen ab, während andere funktionelle Gruppen, wie

z.B. Dreifachbindungen, Doppelbindungen, Keto-Gruppen und Amino-Gruppen dabei unbeeinflusst bleiben (Schmidt⁷⁴). Jung und Lyster⁷⁵⁾ bezeichnen die Einfachheit der Methode und die dabei erzielten hohen Ausbeuten als die großen Vorteile für die Synthese-Praxis. Die von ihnen geschilderte MS-Analyse der NMR-Kontrolle wie auch die oben aufgeführten Fakten lassen die Verwendung von Trimethylsilyliodid zur Synthese der gewünschten Serotoninanaloga interessant erscheinen.

Als Pilotsubstanz wird wiederum 5-Methoxytryptamin (41) eingesetzt. Die Reaktion wird im Mikromaßstab im dicht siedenden Chloroform als Lösungsmittel in einer NMR-Röhrchen durchgeführt und soll nach folgendem Schema verlaufen:



Schema 3: Etherspaltung mit Trimethylsilyliodid an 5-Methoxytryptamin

Vor der Reagenz Zugabe wird ein 2D-NMR- / H-NMR-Spektrum angefertigt, das sich einfach interpretieren läßt. Das Proton

am Indolstickstoff erscheint als breites Singulett bei 8.25 ppm. Die Zuordnung der Indolprotonen erfolgt nach den jeweiligen Kopplungen mit den entsprechenden Konstanten. Eine Unterscheidung der Signale für die Protonen in 2- bzw. 4-Stellung ist nach D_2O -Austausch möglich. Für das Proton in 2-Stellung entfällt danach die Kopplung mit dem ausgetauschten N-H-Proton ($J_{1,2} = 2.5$ Hz). Das Dublett bei 7.0 ppm wird zum Singulett und muß folglich dem Proton in 2-Stellung zugeordnet werden, während das unverändert gebliebene Dublett bei 7.05 ppm dem Proton in 4-Stellung zuzuordnen ist.

Die Protonen der Methoxy-Gruppe erscheinen als Singulett bei 3.86 ppm. Dieses Signal ist der Indikator für den NMR-kontrollierten Reaktionsablauf. Die Protonen in 2-Stellung treten bei 3.03 ppm in Resonanz. Die Signale des Triplets sind infolge der Kopplung mit den Protonen der Aminogruppe aufgespalten. Die Protonen in 1'-Stellung zeigen wie zu erwarten ein Triplett bei 2.88 ppm als Resonanzsignal.

Die Aminprotonen erscheinen als breites Singulett bei 1.39 ppm. Die Menge an zugefügtem Trimethylsilyliodid-Reagenz entspricht den Literaturangaben⁷⁵⁾.

Unmittelbar nach der Reagenzzugabe wird erneut ein 1H -NMR-Spektrum aufgenommen. Man erkennt die breiten Signale der Silylverbindung im Bereich von ca. 0.3 - 1 ppm. Weiterhin sind eine Signalverdopplung des Indikatorsignals bei 3.86 ppm, wie auch ein neues Singulett bei 2.06 ppm, das dem bei der Reaktion entstehenden Methyliodid zugeordnet wird, zu beobachten. Diese Tatsachen lassen auf eine schnell einsetzende Reaktion schließen. Nun werden in stündlichem Abstand weitere NMR-Kontroll-Spektren angefertigt, in denen das der Methoxy-

Gruppe entsprechende Indikatorsignal bei 3.86 ppm verschwunden ist, das bei der Verdopplung entstandene, um ca. $\Delta\delta = 0.04$ ppm hochfeldverschobene, zweite Signal für die Methoxy-Gruppe der kationischen Zwischenstufe (46) in seiner Intensität abnimmt und das Signal für das Methyliodid in seiner Intensität in gleichem Maße zunimmt. Diese Beobachtungen sprechen für einen schnell verlaufenden ersten Reaktionsschritt (siehe Schema 8, Seite 88) und einen anschließenden langsamen und damit geschwindigkeitsbestimmenden zweiten Reaktionsschritt. Nach sieben Stunden ist im entsprechenden NMR-Kontrollspektrum auch das dem Methoxysilyl-Komplex zugeordnete Signal bei 3.82 ppm verschwunden, was für einen abgeschlossenen zweiten Reaktionsschritt zum Trimethylsilylether (47) spricht. Jedoch läßt eine deutlich erkennbare Signalverdopplung im Indolbereich das Vorliegen von zwei ähnlichen Komponenten vermuten. So wird angenommen, daß neben dem erwarteten Trimethylsilylether (47) auch schon das freie Serotonin (48) vorliegt, das infolge Hydrolyse durch das im CDCl_3 enthaltene Wasser entstanden sein kann. Abbildung 15a - h zeigt das 250 MHz- ^1H -NMR-Kontrollspektrum des auf Seite 87 diskutierten Versuchs.

Bei der anschließenden Methanolyse des Trimethylsilylethers wird Zersetzung unter starker Rotfärbung festgestellt, die sich folgendermaßen erklären läßt: aufgrund des für den Mikromaßstab schlecht zu handhabenden Trimethylsilyliodids ist der Überschuß an Reagenz zu groß, so daß bei der Methanolyse entstandene HJ und im Lösungsmittel enthaltenes Wasser für die Zersetzung verantwortlich sind. Zur besseren

Abb. 15a

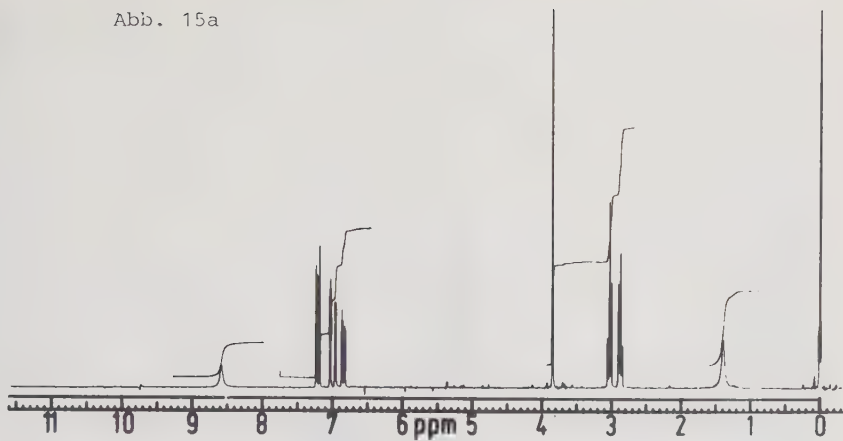


Abb. 15b

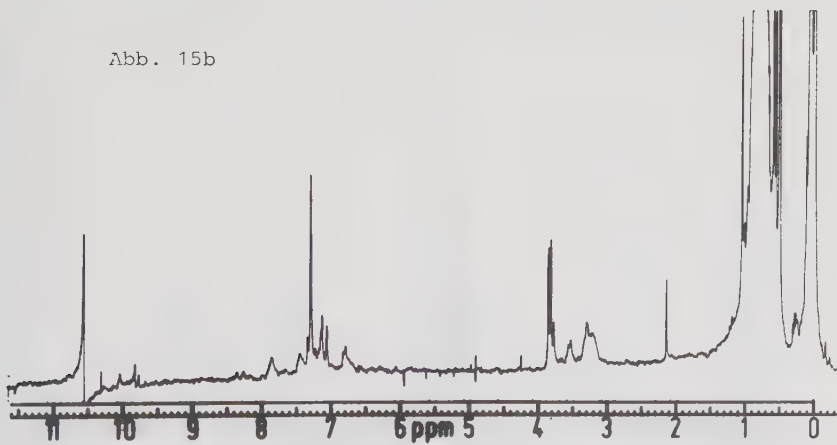


Abb. 15c

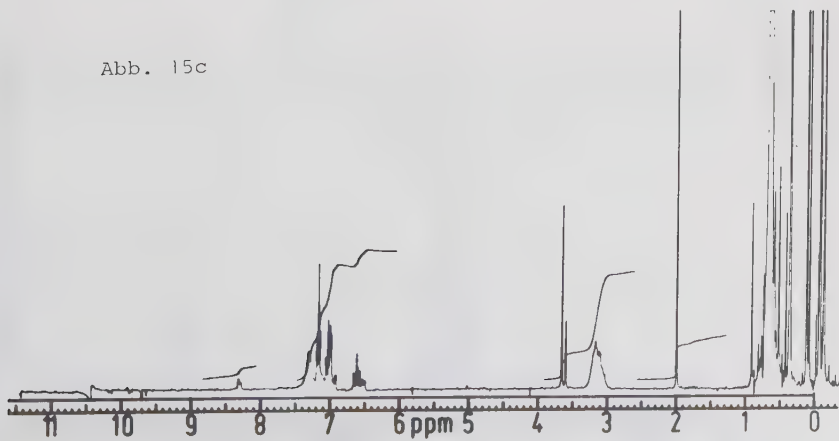


Abb. 15d

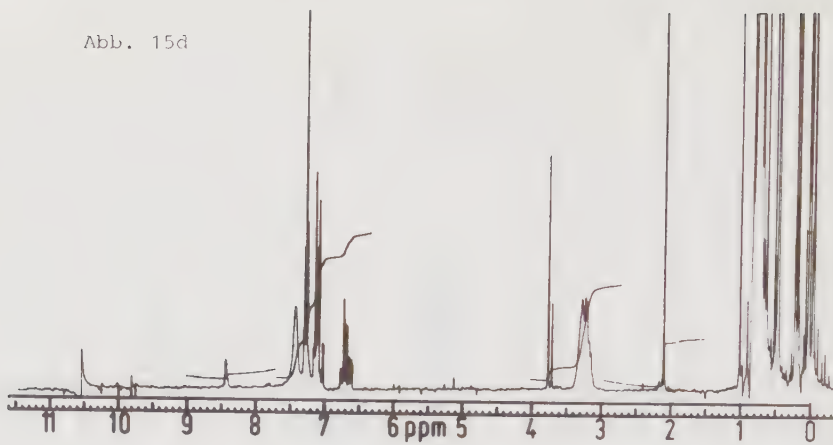


Abb. 15e

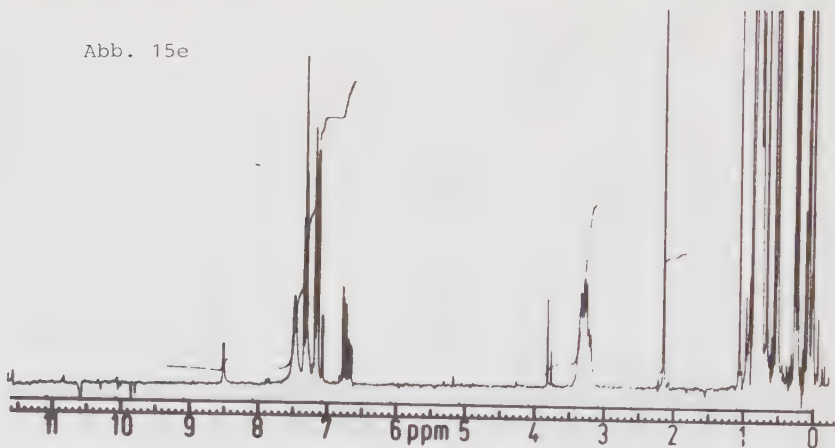
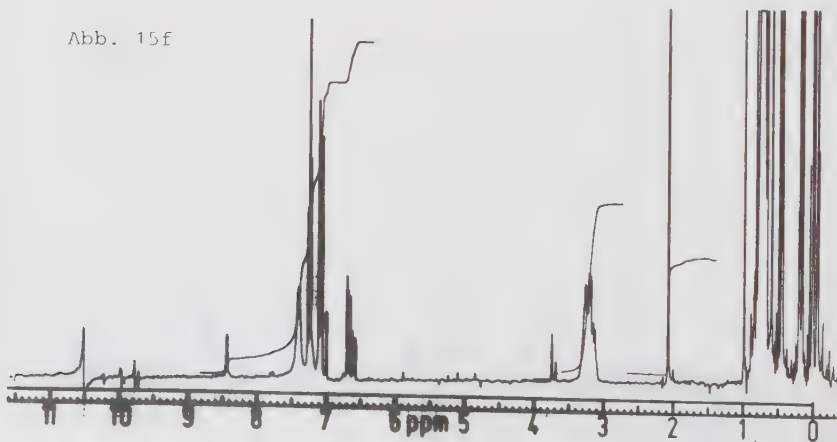


Abb. 15f



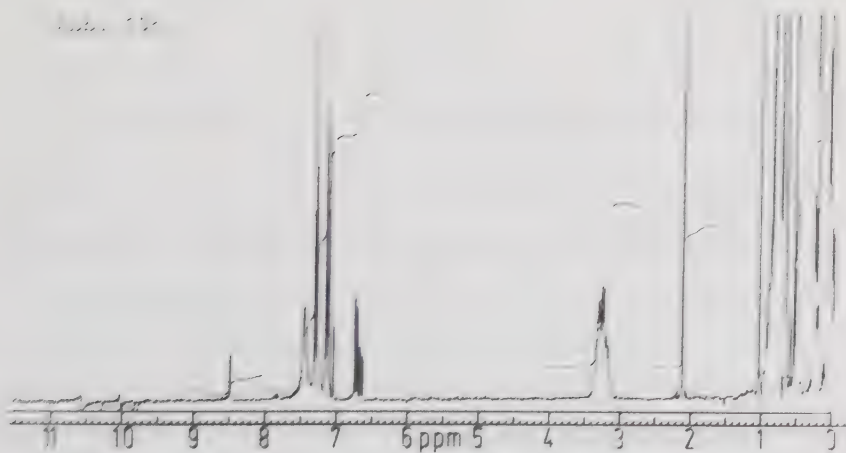
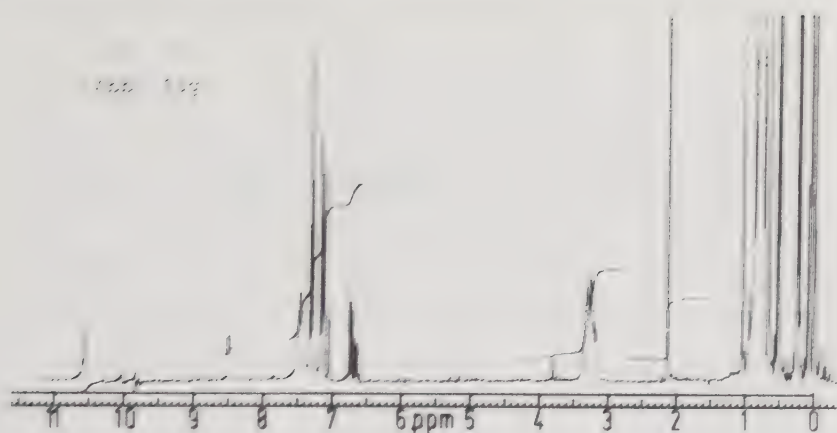


Abb. 11a - b: 200 MHz- ^1H -NMR-Kontrollspektren der Aker-
spaltung am 5-Methoxytryptamin mit Trimethyl-
silyliodid in CDCl_3 .

Handhabung wird eine 20%ige Lösung des Trimethylsilyliodids in CDCl_3 hergestellt. Außerdem wird dem CDCl_3 das Wasser so weit wie möglich entzogen. Theoretisch könnte das Trimethylsilyliodid neben der Ethergruppierung auch den Indolstickstoff und die Amino-Gruppe angreifen. Daher werden zur Ermittlung des optimalen Reagenzüberschusses drei Versuche mit unterschiedlichem Reagenzlösungszuschlag durchgeführt. Aus den entsprechenden ^1H -NMR-Spektren ist zu entnehmen, daß zur Etherspaltung eines Äquivalents 5-Methoxytryptamin ein Überschuß von zwei Äquivalenten Trimethylsilyliodid benötigt wurde. Nach der Methanolyse wird von dem isolierten Reaktionsprodukt ein 250 MHz- ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen. Aufgrund der chemischen Verschiebung sowie der auftretenden Kopplungen mit ihren charakteristischen Konstanten werden die Resonanzlagen der Protonen des Serotonins wie folgt bestimmt: Das Proton in 7-Stellung weist eine ortho-Kopplung mit dem Proton in 6-Stellung auf ($J_{7,6} = 9 \text{ Hz}$) und tritt als Dublett bei 7.21 ppm in Resonanz. Das Proton in 2-Stellung erscheint als Singulett bei 6,93 ppm. Das Dublett bei 6,9 ppm wird dem Proton in 4-Stellung aufgrund der meta-Kopplung mit dem Proton in 6-Stellung von $J_{4,6} = 1.9 \text{ Hz}$ zugeordnet. Das Proton in 6-Stellung erscheint wie zu erwarten als Doppel-dublett bei 6.68 ppm. Die Protonen der Seitenkette treten zum einen als Multiplett bei 3.11 ppm (2'-Stellung) und zum anderen als Triplet bei 2.95 ppm in Resonanz.

Tab. 20: ^1H -NMR Daten des 5-Hydroxytryptamins ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$)
und des 5-Methoxytryptamins (CDCl_3)

Proton in Position	5-Hydroxytryptamin	5-Methoxytryptamin
1	10.68	8.25 m
2	6.93 s	7.0 d
4	6.9 d	7.05 d
6	6.68 dd	6.86 dd
7	7.21 d	7.24 d
1'	2.95 t	2.88 t
2'	3.11 m	3.03 dt
-OMe	---	3.86 s
-OH	7.64 - 7.98 m	---
-NH ₂	---	1.39 s

Neben den, dem Serotonin zuzuordnenden Signalgruppierungen tauchen weitere Signale auf, die aufgrund ihrer Anordnung das Vorhandensein strukturähnlicher Komponenten vermuten lassen. Weitere Aufschlüsse dazu bieten das angefertigte Elektronenstoß-Ionisation-Massenspektrum sowie ein FAB-Massenspektrum. Neben dem Serotonin als Hauptbestandteil ($m/z = 176$) erscheint auch das Ionen-Signal $m/z = 353$, das als Dimeres des Serotonins $+H$ interpretiert werden kann. Hierfür wird ein inneres Salz, bei dem die Hydroxy-Gruppe des einen mit der Aminogruppe des anderen Moleküls reagiert, vorgeschlagen.

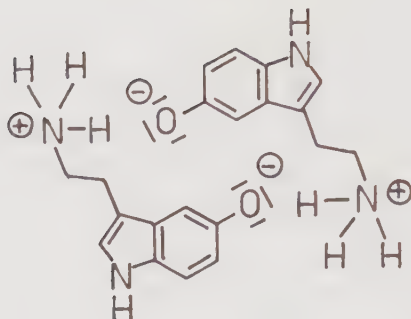


Abb. 15: Dimeres "inneres Salz" des Serotonins;

Strukturvorschlag für $m/z = 352$

Weiterhin wäre auch eine durch HJ, die bei der Methanolyse überschüssigen Trimethylsilyliodids entstanden ist, ioditierte Form des Serotonins ($m/z = 304$ denkbar. Aufgrund dieser Überlegungen ist dann das Ionen-Signal $m/z = 481$ als offenkettiges, dimeres, iodiertes Salz $+H$ zu interpretieren. Hierbei sind ein iodiertes und ein nichtiodiertes Serotoninmolekül über die Hydroxy-Gruppe des einen und die Amino-Gruppe des anderen Moleküls miteinander verknüpft. Die diskutierten verschiedenen ringförmigen bzw. offenkettigen Anordnungsmöglichkeiten der inneren dimeren Salze lassen sich zum einen mit der in drei Positionen frei drehbaren Seitenkette des Serotonins (siehe Seite 3 , Nr. 1) und dem Jod-Substituenten der postulierten iodierten Form zum anderen erklären.

Da die Etherspaltung mit Trimethylsilyliodid an 5-Methoxytryptamin offensichtlich möglich ist und bei entsprechend geringen Reagenzüberschuss sowie vorsichtigen Aufarbeiten unter Wasser- und Luftausschluss ein danach relativ stabiles Endprodukt gewonnen werden kann, wird die Methode unter den ermittelten Bedingungen nun zur Etherspaltung der Verbindungen 37 - 40 zur Synthese der eigentlichen Serotoninanaloga 42 - 45 angewendet. Dabei wird aufgrund der durch das raumerfüllende Norbornan- bzw. Dimethanonaphthalin-Gerüst sterisch fixierten Seitenkette mit jeweils einheitlichen Endprodukten gerechnet.

Nach Durchführung der Etherspaltung und Aufarbeitung des Reaktionsproduktes wird diese Theorie durch die aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie sowie massenspektrometrischen Untersuchungen gewonnenen Korrelationen bestätigt. Die in [15] DMF aufgenommene $210\text{ MHz } ^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Serotoninanaloga Verbindungen 42 - 45 (s. Scheme 3, Seite 14) lassen sich wie folgt interpretieren:

Im Spektrum der Verbindung 42 wird das Resonanzsignal bei 2.10 ppm aufgrund der Kopplungsbeziehungen und der chemischen Verschiebung (verg. Seite 14) dem Proton in 2-Stellung zugeordnet. Ähnlich lassen sich die Signale bei 2.61 ppm dem Proton in 3-Stellung und bei 2.13 ppm dem Proton in 4-Stellung zuordnen. Das Resonanzsignal des Protons in 6-Stellung wird wahrscheinlich vom Lösungsmittelsignal bei 2.5 ppm überlagert. Zur Klärung dieser Vermutung wird ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ angefertigt. Durch den Lösungsmittelwechsel erfahren die Resonanzsignale der Protonen in 2-, 3-, 4- und 1-Stellung eine Tieffeldverschiebung in

einer Größenordnung von $\Delta\delta = 0.13 - 0.19$ ppm und dementsprechend muß das Signal bei 2.65 ppm dem Proton in 4-Stellung zugeordnet werden. Im Lösungsmittel $[D_6]DMSO$ ist also aufgrund der chemischen Verschiebung das Signal für das Proton in 4-Stellung bei ca. 2.5 ppm zu erwarten und wird dort vom Lösungsmittelsignal überlagert.

Die Protonen in 5- und 6-Stellung gehören zu einem System höherer Ordnung mit einem komplizierten Kopplungsschema (siehe auch Seite 74). Ihre Signalgruppen erscheinen im Bereich von 1.53 - 1.68 ppm und überlagern das Resonanzsignal für das Proton in 7b-Stellung. Die mit dem in 3n-Stellung "long-range" koppelnden Proton in 7a-Stellung ist das Signal bei 1.28 ppm zuzuordnen. Die Zuordnung der Signale im Indolbereich erfolgt aufgrund der auftretenden Kopplungen mit ihren charakteristischen Konstanten. Das Signal für das N-H Proton in Position 1' erscheint erwartungsgemäß bei 10.65 ppm. Für das Hydroxylproton ist in $[D_6]DMSO$ die chemische Verschiebung normalerweise charakteristisch³¹⁾, da die Probe aber ein Amin enthält, kann wegen des raschen Austausches nur ein Signal gemittelter Lage bei 8.02 ppm beobachtet werden.

Für die Verbindung **43** ergibt sich analog zur Diskussion des Spektrums der Verbindung **34** (siehe Seite 80) die Zuordnung der Signale bei 3.32 ppm zum Proton in 2h-Stellung bei 3.09 ppm zum Proton in 3x-Stellung und bei 2.34 ppm zum Proton in 4-Stellung. Das Resonanzsignal für das Proton in Position 1 wird vom Lösungsmittelsignal bei 2.51 ppm überlagert. Wie bei Verbindung **34** entsprechen die Signallagen der Protonen in 5n-, 6n-, 5x- und 6x-Stellung den Literaturangaben³¹⁾. Wie zu erwarten, entsprechen die Signallagen für

das Proton in 7b-Stellung bei 1.99 ppm und für das Proton in 7a-Stellung bei 1.42 ppm den, bereits in Kapitel 2.6.2., Seite 39 erläuterten Überlegungen.

Die Interpretation der Resonanzsignale der Protonen aus dem Indolbereich erfolgt analog zu den Ausführungen bei Verbindung **42**, Seite 98.

Die Etherspaltung der Verbindung **39** ist in mehreren Versuchen unter modifizierten Bedingungen nur zu einem geringen Teil gelungen. Entweder wurde totale Zersetzung beobachtet oder neben dem erwarteten Reaktionsprodukt **44** lag noch eine erhebliche Menge der eingesetzten Ausgangsverbindung **39** vor. Eine Erklärung ist die schlechte Löslichkeit der Verbindung **39**. Nach erfolgter Desacetylierung wird in der Reihe der endo-Nitro- bzw. endo-Amino-Dimethanonaphthalin-Verbindung **27**, **31**, **35** und **39** ein zunehmend schlechtes Lösungsverhalten gegenüber den verwendbaren Lösungsmitteln beobachtet.

Es ist also möglich, daß ein bereits gelöster und mit Trimethylsilyliodid in Reaktion getretener Anteil an Verbindung **39** als kationische Zwischenstufe noch schlechter löslich ist, aus der Lösung ausfällt, die weitere Reaktion hier fast zum Stillstand kommt, und die ausgefallene Komponente den Kontakt der Ausgangsverbindung **39** mit dem Reagenz Trimethylsilyliodid stark behindert. Im ^1H -NMR-Spektrum des Reaktionsproduktes sind die Signale für die 5'-Methoxy-Ausgangsverbindung zu finden. Die beobachtete Signalverdopplung spricht für eine zum Teil erfolgte Umsetzung. Im ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **45** erfolgt die Zuordnung der Signale für die Protonen in 1-, 2-, 3- und 4-Stellung wie bereits in Kapitel 2.10., Seite 80 diskutiert. Die Protonen in 5- und 8-Stellung

erfahren im Vergleich zur Verbindung **40** eine Tieffeldverschiebung in einer Größenordnung von $\Delta\delta = 0.3$ ppm, was durch einen eventuellen Einfluß der Hydroxylgruppe in 5'-Stellung des in 3'-Stellung frei drehbaren Indolrestes zu erklären ist.

Die Resonanzlage der Signale für die Protonen in 8a- bzw. 4a-Stellung entspricht wie erwartet den Ausführungen in Verbindung **36** in Kapitel 2.10., Seite 81. Das Signal des Protons in 8a-Stellung wird jedoch gleichzeitig von dem des Protons in 9b-Stellung bei 1.81 ppm überlagert. Bei 1.5 ppm tritt das Proton in 10b-Stellung in Resonanz und überlagert hier die Signale für die Protonen in 7x- bzw. 6x-Position.

Die Resonanzsignale für die Protonen in 10a- und 9a-Stellung überlagern sich teilweise im Bereich von 1.26 - 1.36 ppm. Die Protonen in den Positionen 6n und 7n bleiben unbeeinflusst, so daß ihre Resonanzlage den Literaturangaben entspricht³¹⁾.

Tab. 21: ^1H -NMR Daten der Serotoninanaloga 42 - 45([D₆]DMSO)

Lösungs- mittel	Proton in Position	Verbindungs-Nr.		
		42	43	45
[D ₆]	1	2.09 mc	2.51 mc	2.46 mc
	2x	3.73 dd	---	---
	2n	---	3.32 dd	3.22 dd
	3x	---	3.09 dd	3.06 dd
	3n	2.61 dd	---	---
	4	2.5 mc	2.34 mc	1.97 mc
D	4a	---	---	1.59 dd
	5x	1.53 - 1.68m	1.5 mc	---
	5n	1.23 mc	1.2 mc	---
M	5	---	---	2.25 - 2.32m
	6x	1.53 - 1.68m	1.5 mc	1.5 mc
S	6n	1.68 m	1.2 mc	1.16 mc
	7x	---	---	1.5 mc
O	7n	---	---	1.16 mc
	7a	1.28 dd	1.42 dd	---
	7b	1.53 - 1.68m	1.99 dd	---
	8	---	---	2.25 - 2.32m
	8a	---	---	1.77 dd
	9a	---	---	1.26 - 1.36m
	9b	---	---	1.81 dd
	10a	---	---	1.26 - 1.36m
	10b	---	---	1.5 mc
	NH ₂ -1'	10.65 s	10.70 s	10.70 s
	2'	7.20 d	7.27 d	7.26 d
	4'	6.76 d	6.82 d	6.85 d
	6'	6.62 dd	6.62 dd	6.66 dd
	7'	7.18 d	7.23 d	7.19 d
	-OH	8.02 mc	7.9 mc	7.95 mc

3. PHARMAKOLOGISCHER TEIL

=====

3.1. Bindungsuntersuchungen der Tryptaminanaloga 33 - 40 an Tryptamin-Rezeptoren

Die Affinität der tryptaminanalogen Verbindungen 33 - 36 sowie die der entsprechenden, in 5'-Stellung methoxylierten Verbindungen 37 - 40 zu Rezeptoren des Tryptamins ist in einer Bindungsstudie mit [^3H]Tryptamin als Liganden an Vorderhirnmembranen von Ratten untersucht worden.

3.1.1. Material und Methode

Männliche Wistarratten werden verwendet. Das Vorderhirn wird in 25-fachem Volumen des Inkubationspuffers (50 mmol/l Tris HCl, 5 mmol/l Ascorbinsäure und 20 $\mu\text{mol/l}$ Parglycin, pH 7.4) mit einem Ultraturrax homogenisiert. Nach einem Waschvorgang wird das Gewebe bei 37°C. vorinkubiert und dann für 50 Min. mit [^3H]Tryptamin (2.54 nmol/l) bei 0°C. inkubiert. Die Trennung von gebundenem und freiem [^3H]Tryptamin erfolgt durch Filtration. Dabei wird der an Membranfragmente (Rezeptoren) gebundene Anteil auf dem Filter zurückgehalten. Der unspezifische Anteil wird durch eine nachfolgende Behandlung mit einer Lösung von 10 $\mu\text{mol/l}$ unmarkiertem Tryptamin ermittelt. Das unmarkierte Tryptamin verdrängt dabei den Tracer von den unspezifischen Bindungsstellen. Aus der Differenz der Meßwerte vor und nach der Behandlung mit unmarkiertem Tryptamin ergibt sich der Anteil an unspezifisch gebundenem Tracer. Die spezifische Bindung beträgt 65 - 70% der Gesamtbindung.

Die eingesetzten Konzentrationen der Analoga betragen 12.5, 25, 50 und 100 $\mu\text{mol/l}$. Die Bestimmung der IC_{50} erfolgt graphisch nach log/logit Transformation der erhobenen Daten. Die Menge an Ethanol im Test ist kleiner als 2%. In Kontrollexperimenten erweist sich diese Menge nicht als störend.

3.1.2. Ergebnisse und Interpretation

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Form der ermittelten IC_{50} -Werte in Tabelle 22 zusammengefaßt.

Tab. 22: Verdrängung der [^3H]Tryptamin-Bindung an Vorderhirnmembranen der Ratte.

Verb.-Nr.	IC_{50} ($\mu\text{mol/l}$)	Verb.-Nr.	IC_{50} ($\mu\text{mol/l}$)
33	37	37	56
34	27	38	66
35	10.5*	39	11*
36	11.5*	40	11*

*) Diese Werte sind zu niedrig. Die wahre Affinität der Dimethanonaphthaline ist geringer. Eine höhere Affinität wird dadurch vorgetäuscht, daß diese Substanzen das [^3H]Tryptamin auch von unspezifischen Bindungsstellen verdrängen.

Durch die Norbornan- bzw. Dimethanonaphthalin-Substituenten verringert sich die Affinität des Tryptamins zu seiner Bindungsstelle etwa um den Faktor 5000 (IC_{50} ca. 0.01 $\mu\text{mol/l}$),

d.h.: die eingesetzten Verbindungen zeigen nur eine sehr schwache Affinität zu den Tryptamin-Rezeptoren. Die Unterschiede bei den einzelnen Substanzen sind nicht signifikant. Ursache könnte die fixierte Struktur der untersuchten Substanzen sein, die eine Annäherung an den Tryptamin-Rezeptor stark erschwert. Die Methoxy-Gruppe in 5'-Stellung bei den Verbindungen 37 - 40 vermindert die Affinität noch zusätzlich.

Aufgrund dieses Befundes ist eine weitere Interpretationsmöglichkeit denkbar. Danach würde die Annäherung der Substanzen an die entsprechenden Bindungsstellen durch das Norbornan-Gerüst einerseits und einen raumerfüllenden Substituenten in 5'-Stellung andererseits erschwert werden.

3.2. Bindungsuntersuchungen der Tryptaminanaloga 33 - 40 sowie der Serotoninanaloga 42 - 45 an Serotonin-Rezeptoren

Die Affinität der tryptaminanalogen Verbindungen 33 - 36, der entsprechenden in 5'-Stellung methoxylierten Verbindungen 37 - 40 sowie der serotoninanalogen Verbindungen 42 - 45 zu den 5-HT-1 (HT = Hydroxytryptamin) bzw. 5-HT-2 Rezeptoren des Serotonins ist in einer Bindungsstudie an Rattenhirnarealen untersucht worden.

3.2.1. Material und Methode

Die Hirnareale männlicher Ratten werden 1: 20 (G/V) in 50 mmol/l Triş HCl, pH 7.4 mit einem Polytron-Homogenisator homogenisiert. Das Homogenat wird 30 Min. bei 30 000 x g

(g = relative Erdbeschleunigung = 9.81 m/sec^2) und man erhält ein Pellet. Es wird im gleichen Volumen Puffer rehomogenisiert, für 20 Min. bei 37°C . inkubiert und anschließend 30 Min. bei $30\,000 \times g$ zentrifugiert. Das Pellet wird einmal gewaschen und dann im Verhältnis 1 : 20 (bezogen auf das Ausgangsgewebegewicht) im Puffer 2 (50 mmol/l Tris HCl, 20 mol/l EDTA, 1 $\mu\text{mol/l}$ Ascorbinsäure, 0.1 $\mu\text{mol/l}$ Pargylin, pH 7.4) rehomogenisiert⁷⁶).

Durch Assoziation einer radioaktiv markierten Substanz (Tracer) mit den membranständigen Rezeptoren läßt sich die Menge der zugänglichen Rezeptoren bestimmen. Durch Zugabe eines Überschusses an rezeptorbindender Substanz (z.B. unmarkiertes Serotonin) gelingt es, diese Rezeptoren praktisch vollständig vom Tracer zu befreien. Unter diesen Umständen noch gebundener Tracer-Anteil ist unspezifisch assoziiert und muß zur Korrektur der Daten berücksichtigt werden.

Werden nun Substanzen zugegeben, die nach vollständigem "Beladen" der Rezeptoren mit dem Tracer mit diesem um den gleichen Rezeptor konkurrieren, so wird entsprechend der Affinität der jeweiligen Substanz ein geringerer Anteil der Rezeptoren durch den Tracer besetzt und damit radioaktiv markiert.

Die Trennung von gebundenem und freiem Tracer erfolgt durch Filtration. Dabei wird der an Membranfragmente (Rezeptoren) gebundene Anteil auf dem Filter zurückgehalten. In Bezug auf die 5-HT-1 Rezeptoren wird [^3H]-Serotonin auf die 5-HT-2 Rezeptoren [^3H]Ketanserin⁷⁷) als Tracer verwendet. Der unspezifische Anteil wird mit Serotonin-Kreatininsulfat ermittelt.

Die Radioaktivität wird im Szintillations-Spektrometer gemessen. Die zu untersuchenden Substanzen werden in Puffer 2 (siehe Seite) gelöst und in Konzentrationen von 100 $\mu\text{mol/l}$ - 0.0004 $\mu\text{mol/l}$ eingesetzt.

Nach Ermittlung und Korrektur der Meßwerte der Proben werden die 50%-Hemmkonzentrationen (IC_{50}) graphisch nach log/logit Transformation bestimmt.

3.2.2. Ergebnisse und Interpretation

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Form der ermittelten IC_{50} -Werte in Tabelle 23 zusammengefaßt:

Tab. 23: Bindungsuntersuchung der Tryptamin-Analoga **33 - 40** und der Serotonin-Analoga **42 - 45** an Serotonin-Rezeptoren

Verb.- klasse	Verb.-Nr.	IC_{50} ($\mu\text{mol/l}$)	
		5-HT-1 ^3H -Serotonin	5-HT-2 ^3H -Ketanserin
Tryptamin- Analoga	33	> 10	4
	34	> 10	2
	35	> 10	2
	36	> 10	> 10
5'-Methoxy- Tryptamin- Analoga	37	> 10	> 10
	38	> 10	> 10
	39	> 10	> 10
	40	> 10	> 10
Serotonin- Analoga	42	0.4	> 10
	43	0.35	> 10
	44	2*	> 10
	45	0.8	> 10

*) liegt als Gemisch **39/44** vor, s. Kap. 2.12., Seite 99.

Die in 5'-Stellung methoxylierten Tryptamin-Analoga zeigen nur eine sehr schwache Affinität zu den Serotonin-Rezeptoren, die für die weiteren Betrachtungen bedeutungslos ist.

Interessant sind dagegen die Ergebnisse in der Klasse der 5'-unsubstituierten Tryptamin-Analoga und der Serotonin-Analoga. Die hier ermittelten Werte sind größenordnungsmäßig denen anderer serotoninagonistisch bzw. -antagonistisch wirkender Substanzen durchaus vergleichbar:

So zeigen z.B. Serotonin-Kreatininsulfat Affinität zu den Rezeptoren im Konzentrationsbereich von $0.0001 - 0.1 \mu\text{mol/l}$, der Lysergsäureabkömmling und Serotonin-Antagonist Methysergit im Bereich von $0.1 - 10 \mu\text{mol/l}$ und das Neuroleptikum Clozapin im Bereich $0.1 - 10 \mu\text{mol/l}$ ⁷⁸⁾. Die 5'-unsubstituierten Tryptamin-Analoga zeigen Affinität zu den 5-HT-2 Rezeptoren in einer dem Methysergit vergleichbaren Größenordnung und könnten somit Serotonin-Antagonisten darstellen. Dagegen wäre von den Serotonin-Analoga, mit ihrer um eine Zehnerpotenz stärkeren Affinität zu den 5-HT-1 Rezeptoren, ein Serotonin-Agonisjus zu erwarten.

Die Rezeptor-Bindungsuntersuchungen haben gezeigt, daß auch serotoninanaloge Verbindungen mit einer im Vergleich zum freien Serotonin energetisch ungünstig, schief ekliptisch (vergl. Kap. 1, Seite 11) fixierten Seitenkette eine bemerkenswerte Affinität zu den Serotonin-Rezeptoren aufweisen. Somit ist es immerhin denkbar, daß auch Serotonin mit seiner in 3-Positionen frei drehbaren Seitenkette nicht nur in energetisch günstigen Konformationen an seine Rezeptoren gebunden wird.

Anders formuliert könnten verschiedene Rezeptor-Typen existieren, die zum einen nur die energetisch günstigen aber zum anderen nur oder auch die energetisch ungünstigen Konformationen an ihren Bindungsstellen zulassen. Entscheidend für die Bindung an den Rezeptor scheint bei genauer Betrachtung der Ergebnisse nicht die sterische Anordnung der Seitenkette in 3-Stellung zu sein, sondern vielmehr die Art des Substituenten in 5-Stellung. Für die Bindung an den 5-HT-1 Rezeptor ist offensichtlich eine Hydroxyl-Funktion zwingend erforderlich, da die gleichfalls in 5-Stellung substituierten Verbindungen der 5'-Methoxy-Tryptamin-Analoga keine Affinität zum 5-HT-1 Rezeptor aufweisen, wie auch die in 5-Stellung unsubstituierten Tryptamin-Analoga. Die 5-HT-2 Rezeptoren erfordern dagegen die unsubstituierte Form der Tryptamin-Analoga, während hier die beiden substituierten Verbindungsklassen keine Affinität aufweisen.

Die Ergebnisse und angestellten Überlegungen lassen vermuten, daß die in vitro ermittelte hohe Aufenthaltswahrscheinlichkeit des Serotonins in energetisch günstigen Konformationen auf die Verhältnisse in vivo nicht einfach übertragen werden kann.

3.3. Maus Screen auf Wirkung am Nervensystem

Die Substanzen **33**, **37** und **42** haben einen nach Irwin⁷⁹⁾ und Cambell⁸⁰⁾ vom Department für Neuropsychopharmakologie der Schering AG Berlin modifizierten Maus-Screen durchlaufen. Dabei sind die Tiere nach einem festgelegten Schema beobachtet

worden, um über aufgetretene Symptome akute Wirkung der Substanzen am Nervensystem der Maus zu erkennen. Die Beobachtungen werden in Abhängigkeit von der Dosierung anhand einer Symptomliste erfaßt und im Vergleich mit den Aktivitätsprofilen von Referenzsubstanzen beurteilt.

3.3.1. Material und Methode

Als Versuchstiere werden NMRI-Mäuse (♀, ♂) mit einem Gewicht von 20 - 25 g verwendet. Pro Screen, Dosisgruppe und Leerwert werden drei Tiere eingesetzt.

Die zu untersuchenden Substanzen sind in einer 10 %igen Lösung Zellulose in 0.9 %iger NaCl-Lösung, mit einem Injektionsvolumen von 10 ml/100 g Körpergewicht i.p. verabreicht worden. Die Kontrolltiere haben in gleicher Weise die entsprechende Trägerflüssigkeit injiziert bekommen. Der Substanzeinsatz wird mit einer Dosis von 400 mg/kg Körpergewicht begonnen. Danach wird die Dosis dann solange halbiert, bis im Vergleich zu den Kontrolltieren keine Wirkung mehr feststellbar ist. Die Überprüfung erfolgt im Zeitraum unmittelbar nach Substanzgabe bis 30 Min., dann nach 4 Stunden und nach 24 Stunden.

Durch Beobachtung des Verhaltens der Tiere wird anhand einer Reihe von motorischen, sensorischen und vegetativen Parametern eine Zuordnung zu den einzelnen, in Tab. 24 aufgeführten Symptomen vorgenommen.

Tab. 24: Symptomliste des Maus-Screen

M a u s - S c r e e n	
Flanken eingezogen	Katalepsie
Abdominalspasmen	Ptoxis
Unruhe	Exophthalmus
Tremor	Mydriasis
Piloerektion	extreme Mydriasis
Vibrissenzittern	Miosis
Vokalisation	Dakryorrhoe
Aggressivität	Sialorrhoe
Stereotypien	Chromosekretion
Kopfschütteln	Diarrhoe
Kopfwiegen	Hautrötung
Lokomotion gesteigert	Venenzeichnung verstärkt
desorientiert	Hautblässe
Lokomotion vermindert	Cyanose
Bauchlage	Pinnarreflex verstärkt
nach Stimulation Vokalisation	Pinnarreflex aufgehoben
nach Stimulation Hyperaktivität	
Gang ataktisch	Corneareflex aufgehoben
Gang hypoton	Latenzzunahme Hitzeplatte
Gang hypokinetisch	Stellreflex beeinträchtigt
Gang hochbeinig	Stellreflex aufgehoben
Entengang	Hypothermie
Retropulsion	Hyperthermie
Zirkeeln	Atmung beschleunigt
Tonus verstärkt	Atmung unregelmäßig
Straup	

Extensorspasmus	Atmung verlangsamt
Flexorspasmus	Atemnot
Tonus vermindert	
Motorinkoordination 1	Zuckungen
Motorinkoordination 2	Krämpfe
Greifstärke aufgehoben	
	Tod

3.3.2. Ergebnisse des Maus-Screen und Interpretation

Die bei den untersuchten Substanzen beobachteten Symptome geben keine direkten Anhaltspunkte für eine Stimulation postsynaptischer 5-HT-Rezeptoren.

Aufgrund der in Kapitel 3.2. beschriebenen Bindungsuntersuchungen ist für die in 5'-Stellung methoxylierte Verbindung **37** mit einem derartigen Ergebnis zu rechnen, jedoch speziell für die serotoninanaloge Verbindung **42** hätte man mit Hinweisen auf eine serotoninagonistische Wirkung gerechnet. Eine mögliche Erklärung könnte darin begründet sein, daß sich die Substanzen nach peripherer Verabfolgung auf dem Wege zum Rezeptor zersetzen oder durch biogene oder physiologische Einflüsse metabolisiert und somit wirkungslos werden. Des weiteren könnte die Blut-Hirn-Schranke für die getesteten Verbindungen ebenso wie für das freie Serotonin eine unüberwindliche Barriere darstellen, so daß ein Angriff an zentralen Rezeptoren verhindert wird. Eine Verbesserung könnte vielleicht durch Dimethylierung der Aminogruppe erreicht werden, wie es in einer Arbeit über dopaminanaloge Verbindungen von Sparfeldt¹⁴⁾ beschrieben wird.

3.4. Untersuchung zur Auslösung bzw. Hemmung der Thrombozytenaggregation durch die Tryptamin-Analoga 33 und 37 sowie das Serotonin-Analogon 42

Aufgrund der Ergebnisse in Kapitel 3.2. beschriebener Bindungsuntersuchungen liegt die Vermutung nahe, daß zumindest die Verbindungen **33** und **42** einen Einfluß auf die serotoninabhängige Thrombozytenaggregation haben könnten, zumal sich die Thrombozyten als ein gutes Modell für die Wirkung psychotroper Substanzen auf zentrale serotonerge Neuronen erwiesen haben^{81, 82}). Die Thrombozyten enthalten verschiedene Mechanismen zur aktiven Aufnahme, Speicherung und Freisetzung von Serotonin. Die Serotoninrezeptoren befinden sich in der Plasmamembran des Thrombozyten. Im Gegensatz zu den Nervenzellen können Thrombozyten das Serotonin selbst nicht synthetisieren und der Umsatz des gespeicherten Anteils ist gering. Es wird getestet, ob die Substanzen die serotoninabhängige Thrombozytenaggregation im Vergleich zu Chlorpromazinhydrochlorid hemmen oder im Vergleich zu Serotonin (als Kreatininsulfat) selbst auslösen.

3.4.1. Material und Methode

Die Thrombozytenaggregationen werden nach einer von Rehse et al.⁸³) modifizierten Methode von Born⁸⁴) durchgeführt. Aus Venenblut (Citrat 3.8 %, 1 : 10) von gesunden Spendern, die mindestens 14 Tage keine Medikamente eingenommen haben, wird sofort nach der Entnahme durch Zentrifugation (Heidolph Zentrax 280 E, 100 x g, 20 Min.) plättchenreiches Plasma gewonnen. Es werden jeweils 0.25 ml mit 0.025 ml Pufferlösung mit oder ohne Testsubstanz 10 Min. bei 37°C. inkubiert.

Dann wird durch Serotonin (Sigma Chemie, als Kreatininsulfat, Endkonzentration $2.5 \mu\text{mol/l}$) die Aggregation ausgelöst und mit einem Aggregometer (elvi 840) gemessen.

Als Vergleichssubstanz für das Maß der Hemmung dient Chlorpromazinhydrochlorid (Synochem). Vergleichs- und Testsubstanzen werden in Hepes-Puffer gelöst. Bei den Substanzen **33** und **37** wird die Lösungsgeschwindigkeit durch Ultraschall (Ultrasonics, Sonicator W 185-7) erhöht.

Für die Tests auf thrombozytenaggregatorische Eigenschaften der Substanzen werden jeweils 0.25 ml plättchenreiches Plasma mit 0.025 ml Pufferlösung 10 Min. bei 37°C. inkubiert. Dann wird durch Zugabe von 0.025 ml Testsubstanzlösung versucht, die Thrombozytenaggregation auszulösen. Um die Funktionsfähigkeit des Testes und des plättchenreichen Plasmas zu gewährleisten, wird nach einer Versuchszeit von 5 Min. durch Zugabe von 0.025 ml der Serotonin-Referenzlösung die Thrombozytenaggregation ausgelöst. Gleichzeitig werden die untersuchten Substanzen damit aber auch auf eine eventuelle serotoninantagonistische Wirkung geprüft.

Die zu testenden Substanzen werden in Konzentrationen von $1.9 \times 10^{-6} \text{ mol/l}$ - $2.5 \times 10^{-4} \text{ mol/l}$ für **33** und **37** und von $6.25 \times 10^{-8} \text{ mol/l}$ - $1.25 \times 10^{-4} \text{ mol/l}$ für **42** getestet. Die Konzentration einer Verdünnungsstufe entspricht der doppelten Konzentration der vorangegangenen schwächeren Stufe.

3.4.2. Ergebnisse und Interpretation

Die Substanzen zeigen in allen getesteten Konzentrationen keine die serotoninabhängige Thrombozytenaggregation hemmenden Effekte. Für die Substanz **37** wäre dies zu erwarten.

Lediglich die Substanz **33** könnte aufgrund der vorangegangenen

Bindungsuntersuchungen eine aggregationshemmende Wirkung vermuten lassen. Von der Verbindung **42** wird eher eine serotoninagonistische Wirkung, d.h. eine thrombozytenaggregationsauslösende Wirkung erwartet, die sich aber in entsprechenden Tests in keiner getesteten Konzentration zeigt. Erstaunlicherweise weist hier die Substanz **33** einen schwachen aggregatorisch wirksamen Effekt auf, der in einer Konzentration von 7.5×10^{-6} mol/l weniger als 50% der mit Serotonin erreichbaren Aggregation ausmacht. Dieser Befund ist für die Beurteilung einer serotoninagonistischen Wirksamkeit praktisch zu vernachlässigen. Demnach haben die untersuchten Substanzen weder eine die serotoninabhängige Thrombozytenaggregation auslösende noch eine sie hemmende Wirkung.

Dies könnte bedeuten, daß die 5-HT Rezeptoren in den Plasmamembranen der Plättchen doch anders geartet sind als die in den Neuronen des ZNS. Jedoch stünde diese Überlegung im Widerspruch zu den in der einschlägigen Literatur beschriebenen Untersuchungsergebnissen^{81, 82, 83}).

Gegen die Theorie, daß sich die Substanzen auf dem Wege zum Rezeptor zersetzen, sprechen die sowohl in den Bindungsuntersuchungen als auch in den Aggregationsuntersuchungen gleichen pH-Bedingungen.

Die Möglichkeit, daß die Rezeptoren für die Substanzen unerreikbaar sind, wäre für das ZNS aufgrund der Blut-Hirn-Schranke denkbar, würde aber im Falle der Thrombozyten bedeuten, daß die Rezeptoren im Innern und nicht in den Plasmamembranen anzusiedeln wären.

Die wahrscheinlichste Theorie basiert auf der Tatsache, daß sämtliche bisherigen Untersuchungen mit "freiem" Serotonin

durchgeführt worden sind, das sich aufgrund seiner frei drehbaren Seitenkette den entsprechenden Erfordernissen an den Rezeptoren anpassen könnte. Im Falle der "schief" ekliptisch fixierten Seitenkette bei den untersuchten Substanzen **33**, **37** und **42** ist ein Anpassen nicht mehr möglich.

Aus den Ergebnissen und Überlegungen der Rezeptorbindungsuntersuchungen und der gerinnungsphysiologischen Untersuchungen lassen sich zusammenfassend folgende Schlüsse ziehen:

1. Einflüsse auf die Ergebnisse durch Stabilitätsprobleme scheiden aufgrund der gleichen pH-Bedingungen in allen Versuchen aus.
2. Wenn auch kinetische Einflüsse auszuschließen sind, kann angenommen werden, daß neuronale und plättchengebundene Rezeptoren sich unterscheiden.
3. Der plättchengebundene Rezeptor ist in seiner Art spezifischer, da er eine "schief" ekliptisch fixierte Struktur nicht akzeptiert, während die neuronalen Rezeptoren zwischen gestaffelter und ekliptischer Anordnung nicht unterscheiden, sondern hier die Art der Substitution in 5-Stellung entscheidend für eine Bindung ist. Damit stellen die plättchengebundenen Rezeptoren höhere Anforderungen an die sterische Anordnung serotoninanaloger Verbindungen als neuronale Rezeptoren.
4. Ein weiteres Hindernis könnte in dem die Fixierung ausmachenden, raumerfüllenden Norbornan-Substituenten begründet sein, der eine Annäherung an den Rezeptor im Thrombozyten zusätzlich erschweren könnte, sofern neuronale und plättchengebundene Rezeptoren sich in ihrer unmittelbaren Peripherie unterscheiden.

4. ZUSAMMENFASSUNG

=====

In der vorliegenden Arbeit wird über die Synthese serotoninanaloger Bicyclo[2.2.1]heptane sowie 1.4 : 5.8-Perhydrodimethanonaphthaline und ihre pharmakologische Prüfung in Bezug auf Tryptamin-Rezeptoren, 5-HT-1 und 5-HT-2 Rezeptoren, ZNS-Wirksamkeit und serotoninabhängige Thrombozytenaggregation berichtet.

Ausgehend vom Cyclopentadien und 3-(8-Nitrovinyl)indol (**13**) bzw. 5-Methoxy-3-(8-nitrovinyl)indol (**14**), nach Acetylierung zu **15** und **16**, werden durch eine DIELS-ALDER-Reaktion **17**, **18**, **19** und **20** bzw. **21**, **22**, **23** und **24** synthetisiert, die bisher in der Literatur noch nicht beschrieben wurden. Die Trennung der jeweiligen Isomerenpaare gelingt durch Anwendung der HPPLC. Nach Desacetylierung der einzelnen Isomeren mit Lithiumaluminiumhydrid zu **25**, **26**, **27** und **28** bzw. **29**, **30**, **31** und **32** und nachfolgender katalytischer Hydrierung erhält man die in der "schief" ekliptischen Form sterisch fixierten tryptaminanalogen Verbindungen **33**, **34**, **35** und **36** sowie **37**, **38**, **39** und **40**. Durch Etherspaltung mit Trimethylsilyliodid werden aus **37**, **38**, **39** und **40** die serotoninanalogen Derivate **42**, **43**, **44** und **45** hergestellt.

Es werden ¹H-NMR, IR- und Massen-Spektren aller bisher in der Literatur noch nicht beschriebenen Substanzen diskutiert, wobei insbesondere die jeweiligen Strukturisomere miteinander verglichen werden.

In den pharmakologischen Untersuchungen zeigen die synthetisierten tryptaminanalogen Substanzen **33**, **34**, **35** und **36** eine Affinität zu 5-HT-2 Rezeptoren und die serotoninanalogen

Substanzen **42**, **43**, **44** und **45** eine Affinität zu den 5-HT-1 Rezeptoren.

Aus den gesamten Untersuchungsergebnissen werden folgende Schlüsse gezogen: Offensichtlich ist eine, in einer im Vergleich zum "freien" Serotonin energetisch ungünstigen Form sterisch fixierte serotoninanaloge Verbindung fähig, Serotonin-Rezeptoren im ZNS zu besetzen.

Entscheidend für einen Angriff ist hier wahrscheinlich die Art der Substitution in 5-Stellung. 5-HT-1 Rezeptoren erfordern eine Hydroxy-Funktion in 5-Stellung, die von 5-HT-2 Rezeptoren nicht akzeptiert wird. Die Art der sterischen Anordnung der Seitenkette in 3-Stellung, ekliptisch oder gestaffelt, scheint nicht von ausschlaggebender Bedeutung zu sein. Dagegen unterscheiden die plättchengebundenen Rezeptoren nach sterischen Verhältnissen und akzeptieren die ekliptische Anordnung nicht. Damit sind diese Rezeptoren spezifischer als die neuronalen und können somit nicht direkt mit diesen verglichen werden, d.h. Substanzen, die am Thrombozyten nicht akzeptiert werden, könnten durchaus an HT-1 oder HT-2 Rezeptoren gebunden werden. Es kann hierbei jedoch nicht unterschieden werden, ob der Wirkungsverlust durch die ekliptische Konformation an sich oder durch das raumerfüllende Norbornan-Gerüst bewirkt wird.

Die in vivo-Untersuchungen legen nahe, daß die Blut-Hirnschranke für die sterisch fixierten Transmitter-Analoga unpassierbar ist.

5. EXPERIMENTELLER TEIL

=====

5.1. Allgemeine Angaben und benutzte Geräte

Schmelzpunkte: Mettler FP-1 (unkorrigiert); bei Angabe von
Schmelzbereichen: Linström-Gerät (unkorrigiert)

Elementaranalysen: Perkin-Elmer-Elementaranalysator 240 B

IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 297 und 421

¹H-NMR-Spektren: Bruker WM-250 und Bruker WH-270, in den
angegebenen Lösungsmitteln.

Die chemische Verschiebung ist in ppm nach
der δ_{TMS} -Skala angegeben.

Die Multiplizität der Signale wird wie folgt
angegeben:

s = Singulett	bs = breites Singulett
d = Dublett	dd = Doppeldublett
t = Triplet	q = Quartett
m = Multiplett	mc = Multiplett bei
	 zentriert

Massenspektren: CH-7 A Varian MAT (70 eV) und Finnigan MAT
711 (80 eV)

Dünnschichtchromatographie: DC Alufolien, beschichtet mit
Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. Merck
und Kieselgel-Fertigplatten
Polygram[®] Sil G/UV₂₅₄ der
Fa. Macherey Nagel & Co.

verwendete Fließmittel: Toluol/Ethylacetat 8 + 2 (FM 1)
Ether/Diethylamin 9 + 1 (FM 2)
Diethylamin/Toluol/Isopropanol
2 + 3 + 5 (FM 3)

HPPLC-Trennungen: HPPLC-System I DuPont bestehend aus:

HPLC-Modell 830 mit Heizung des Säulenraums, Präzisions-UV-Photometer 254 nm, septumlosem Injektionssystem für analytisches und präparatives Arbeiten, präparativer Meßzelle und Knauer IR Detektor präparativ.

Folgende Trennsäulen wurden verwendet:

analyt. Hochleistungstrennsäule

4.6 mm ID x 25 cm, Zorbax Sil[®],

präparative Hochleistungstrennsäulen:

22.5 mm ID x 25 cm, 7 µm Kieselgel,

mindestens 35 000 theoret. Böden/m

22.5 mm ID x 50 cm, 10 µm Kieselgel,

mindestens 25 000 theoret. Böden/m der

Fa. DuPont de Nemours (Ger) GmbH

katalyt. Hydrierungen: Niederdruck-Hydrierapparatur System

Roche[®], Adolf Kühner AG, Basel

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilung des Pharmazeutischen Institutes der Freien Universität Berlin Frau G. Dreke, Frau D. Ebert, Herrn G. Grelbig, Herrn D. Grunow, Herrn K. Hilgenfeld, Herrn K. Leitzow, Herrn J. Lindemann und Herrn R. Rosenow danke ich ganz herzlich für die Aufnahme der Spektren, ihre stete Hilfsbereitschaft und gute Zusammenarbeit. In diesem Zusammenhang gilt mein besonderer Dank Frau A. Siebenbaum für ihre hilfreichen Anstrengungen und gute Zusammenarbeit bei der Durchführung ungezählter HPPLC-Trennungen.

Für ihre Unterstützung bei der Bewältigung technischer Probleme möchte ich dem Glasbläsermeister Herrn Ennulat und dem Werkstattleiter Herrn Ziegner mit seinen Mitarbeitern des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin herzlich danken.

Herrn Dr. G. Holzmann, Frau U. Ostwald und Herrn Dr. K. Roth im Institut für organische Chemie der Freien Universität Berlin danke ich für die Aufnahme und Interpretation der FAB-Massenspektren sowie der 270 MHz-¹H-NMR-Spektren.

5.2. Darstellung der 3-(β -Nitrovinyl)indole 13 und 14

0.1 mol der entsprechenden Indol-3-carboxaldehyd-Verbindung, 1.4 mol Nitromethan (75 ml) und 0.06 mol Ammoniumacetat werden 15 - 20 min unter Rühren im siedendem Wasserbad erhitzt. Die Lösung färbt sich tiefrot. Die Mischung wird auf Raumtemp. abgekühlt und danach über Nacht in einem Eisbad belassen.

Die ausgefallenen Kristalle werden abgenutscht, nacheinander mit Ether und Wasser gewaschen und danach luftgetrocknet.

3-(β -Nitrovinyl)indol (13)

Violette Kristalle, Schmp. 164.9°C., Ausbeute: 73% d.Th.

$C_{10}H_8N_2O_2$ (188.18), Ber. C 63.32 H 4.28 N 14.89; Gef. C 63.07 H 4.08 N 14.85. - IR (KBr): 3410, 3110, 1725, 1620-1600, 1580, 1520, 1480-1470, 1460, 1425, 1365, 1330-1290, 1280, 1250, 1235, 1195, 1155, 1130, 1105, 1090, 1015, 970, 930, 880, 865, 850, 800, 765, 750, 725-720, 640, 600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($[D_6]$ Aceton, 250 MHz): δ (ppm) = 8.39 (A, d, 1H, J = 15 Hz, H- α) 8.13 (s, 1H, H-2), 7.94 (mc, 1H, H-4), 7.92 (B, d, 1H, J = 15 Hz, H- β), 7.58 (mc, 1H, H-7), 7.31 (mc, 2H, H-6, H-5). MS /70 eV): m/z = 188 (98 %, M^+), 145 (31), 144 (16), 142 (18), 141 (100), 140 (25), 132 (12), 130 (24), 120 (20), 119 (14), 117 (17), 116 (23), 115 (97), 114 (30), 113 (18), 104 (16), 89 (28), 88 (16), 77 (15), 70 (15), 63 (26), 62 (14), 61 (19), 52 (12), 45 (13), 43 (17), 39 (16). Rf = 0.45, Fließmittel 1.

5-Methoxy-3-(β -nitrovinyl)indol (14)

Orangene Kristalle, Schmp. 161.1°C., Ausbeute: 62% d. Th.

$C_{11}H_{10}N_2O_3$ (218.21), Ber. C 60.55 H 4.59 N 12.84; Gef. C 60.83 H 4.43 N 12.89, - IR (KBr): 3400 - 3000,

2960 - 2870, 1610, 1585, 1520, 1490 - 1450, 1440, 1335, 1295, 1255, 1210, 1195, 1130, 1110, 1075, 1025, 980, 955, 930, 920, 820, 805, 790, 740, 715, 700, 640, 600 cm^{-1} .
 - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton, 250 MHz): δ (ppm) = 11.28 (bs, 1H, N-H, austauschbar), 8.38 (A, d, 1H, $J = 15$ Hz, H- α), 8.11 (d, 1H, $J = 3$ Hz, H-2), 7.85 (B, d, 1H, $J = 15$ Hz, H- β), 7.49 (A, d, 1H, $J = 11$ Hz, H-7), 7.4 (X, d, 1H, $J = 3$ Hz, H-4), 6.94 (M, dd, 1H, $J = 11$ Hz, $J = 3$ Hz, H-6), 3.92 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), -MS (70 eV): $m/z = 218$ (100%, M^+), 188 (17), 175 (46), 171 (34), 160 (26), 157 (17), 156 (33), 145 (28), 141 (26), 132 (13), 130 (13), 129 (27), 128 (36), 117 (16), 116 (14), 115 (44), 103 (15), 102 (31), 101 (19), 89 (13), 77 (12), 76 (13), 75 (21), 74 (15), 69 (12), 63 (16), 52 (18). $R_f = 0.47$, Fließmittel 1.

5.3. Darstellung der N-acetylierten 3-(β -Nitrovinyl)indole

15 und 16

0.1 mol der entsprechenden 3-(β -Nitrovinyl)indol-Verbindung werden zusammen mit 0.033 mol geschmolzenem Natriumacetat und 0.1 mol Acetanhydrid bei 120°C . 40 min lang gerührt. Danach werden unter kräftigem Rühren 150 ml Eiswasser hinzugefügt und 30 min lang weitergerührt. Der gelbe Niederschlag wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus einem Methanol-Aceton-Gemisch (100 + 75) umkristallisiert.

1-Acetyl-3-(β -nitrovinyl)indol (15)

Gelbe, nadelförmige Kristalle, Schmp. 198.5°C., Ausbeute: 79% d. Th., C₁₂H₁₀N₂O₃ (230,22), Ber. C 62.61 H 4.35 N 12.17; Gef. C 62.46 H 4.19 N 12.07. - IR (KBr): 3600 - 3300, 3140, 3120, 3050, 3010, 2930, 1710, 1630, 1605, 1545, 1495, 1475, 1450, 1380, 1350, 1330, 1310, 1280, 1240, 1210, 1180, 1155, 1130, 1095, 1020, 970, 940, 865, 850, 825, 755, 660, 630, 615, 600 cm⁻¹. - ¹H-NMR ([D₆]Aceton, 250 MHz): δ (ppm) = 8.61 (s, 1H, H-2), 8.49 (Y, mc, 1H, J = 7 Hz, J = 2 Hz, J = 0.9 Hz, H-7), 8.32 (A, d, 1H, J = 14 Hz, H- α), 8.06 (B, d, 1H, J = 14 Hz, H- β), 8.05 (X, mc, 1H, J = 7 Hz, J = 2 Hz, J = 0.9 Hz, H-4), 7.48 (B, mc, 1H, J = 7 Hz, J = 2 Hz, H-6), 7.45 (A, mc, 1H, J = 7 Hz, J = 2 Hz, H-5), 2.79 (s, 3H, -CO-CH₃). - MS (70 eV): m/z = 230 (30%, M⁺), 188 (46), 145 (26), 142 (13), 141 (70), 140 (24), 130 (23), 120 (17), 119 (16), 117 (17), 116 (17), 115 (72), 114 (34), 113 (28), 104 (16), 102 (13), 92 (11), 89 (29), 88 (30), 87 (16), 77 (14), 76 (12), 75 (18), 74 (10), 64 (11), 63 (38), 62 (17), 52 (17), 51 (15), 43 (100), 42 (14), 41 (12), 39 (28).
Rf = 0.47, Fließmittel 1.

1-Acetyl-5-methoxy-3-(β -nitrovinyl)indol (16)

Gelbe, nadelförmige Kristalle, Schmp. 175.5°C., Ausbeute: 64 % d. Th., C₁₃H₁₂N₂O₄ (260.24), Ber. C 60.0 H 4.61 N 10.77, Gef. C 59.83 H 4.49 N 10.66. - IR (KBr): 3600 - 3300, 3120, 3030, 2980, 2940, 2840, 1710, 1630, 1610, 1585, 1530, 1500, 1480, 1460, 1430, 1380, 1335 - 1325, 1295, 1255, 1200, 1160, 1120, 1085, 1030, 1015, 970, 945, 900, 840, 820, 800, 705, 645 - 630, 600 cm⁻¹. - ¹H-NMR ([D₆]Aceton, 250 MHz): δ (ppm) = 8.53 (s, 1H, H-2), 8.34 (A, d, 1H, J = 10 Hz, H-7), 8.28 (A, d, 1H, J = 15 Hz, H- α), 8.03 (B, d, 1H, J = 15 Hz,

H- β), 7.45 (X, d, 1H, J = 2.5 Hz, H-4), 7.06 (M, dd, 1H, J = 10 Hz, J = 2.5 Hz, H-6), 3.92 (s, 3H, -OCH₃), 2.74 (s, 3H, -CO-CH₃). - MS (70 eV): m/z = 260 (13%, M⁺), 218 (16), 175 (15), 115 (11), 87 (11), 85 (55), 43 (100). R_f = 0.49, Fließmittel 1.

5.4. Darstellung der bicyclischen 5-exo-6-endo bzw.

5-endo-6-exo-Indolyl-nitro-heptene 17, 18, 21 und 22

und der 6-exo-7-endo- bzw. 6-endo-7-exo-Indolyl-nitro-
dimethanonaphthaline 19, 20, 23 und 24

0.04 mol von **15**, (0.05 mol von **16**) und 0.5 mol frisch destilliertes Cyclopentadien werden in 600 ml (500 ml für **16**) Toluol gelöst und in einem Hochdruckautoklaven bei 150°C. und 100 bar unter Stickstoffatmosphäre 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird am Vakuumverdampfer bei 30°C. abgezogen und das verbleibende Öl mit Ether verrieben und über Nacht stehengelassen. Der sich bildende Niederschlag wird abfiltriert, in Toluol/Ethylacetat (85 + 15) gelöst, über Kieselgel (Silica Woelm 32 - 100[®]) filtriert und mittels HPPLC in die Komponenten **17** u. **18** (bzw. **21** und **22**) aufgetrennt. Die Etherphase wird bei 30°C. eingeengt, das verbleibende Öl in Toluol/Ethylacetat (85 + 15) aufgenommen und mittels HPPLC in die Komponenten **17**, **18**, **19** und **20** (bzw. **21**, **22**, **23** und **24**) aufgetrennt.

5-exo-(1'-Acetyllindol-3' yl)-6-endo-nitro-bicyclo[2.2.1]-hept-2en (17)

Farblose Kristalle, Schmp. 167°C., Ausbeute: 27.3 % d. Th., $C_{17}H_{16}N_2O_3$ (296,31), Ber. C 68.92 H 5.41 N 9.46; Gef. C 68.3 H 5.23 N 9.33. - IR (KBr): 3600 - 3320, 3120, 3060, 3000-2920, 1690, 1605, 1570, 1530, 1450, 1385, 1370, 1330, 1300, 1250, 1215, 1150, 1125, 1035, 1015, 940, 920, 905, 865, 850, 815, 795, 775, 755 - 745, 720, 690, 670, 640, 600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($[D_5]$ Pyridin, 250 MHz): δ (ppm) = 8.78 (dd, 1H, J = 7 Hz, J = 1.7 Hz, H-7'), 7.83 (d, 1H, J = 1.2 Hz, H-2'), 7.73 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 1.3 Hz, H-4'), 7.45 (mc, 1H, J = 7.3 Hz, J = 7 Hz, J = 1.3 Hz, H-6'), 7.36 (mc, 1H, J = 7.7 Hz, J = 7.3 Hz, J = 1.7 Hz, H-5'), 6.63 (dd, 1H, J = 6.9 Hz, J = 2.7 Hz, H-2), 6.14 (dd, 1H, J = 6.9 Hz, J = 2.7 Hz, H-3), 5.66 (dd, 1H, J = 4 Hz, H-6x), 3.76 (mc, bs, 1H, H-5n), 3.56 (mc, 1H, H-4), 3.07 (mc, 1H, H-1), 2.6 (s, 3H, $-CO-CH_3$), 1.8 (d, 1H, J = 9 Hz, H-7a), 1.5 (mc, 1H, J = 9 Hz, J = 2.2 Hz, J = 1.4 Hz, H-7s). - MS (70 eV): m/z = 296 (16%, M^+), 250 (16), 208 (27), 188 (21), 44 (25), 43 (100). Rf = 0.45, Fließmittel 1.

5-endo-(1'Acetyllindol-3'yl)-6-exo-nitro-bicyclo[2.2.1]hept-2en (18)

Farblose Kristalle, Schmp. 133.6°C., Ausbeute: 16.35% d. Th., $C_{17}H_{16}N_2O_3$ (296.31), Ber. C 68.92 H 5.41 N 9.46; Gef. C 68.61 H 5.31 N 9.23. - IR (KBr): 3600 - 3300, 3060, 3000, 2980, 2940, 2870, 1700, 1605, 1535, 1475, 1450, 1380, 1365, 1325, 1300, 1250, 1220, 1210, 1190, 1150, 1125, 1110, 1100, 1080, 1030, 1015, 1000, 985, 945, 935, 900, 865, 855, 845, 820, 785, 770, 760, 745, 740, 725, 700, 680, 640, 620, 610 cm^{-1} . -

- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$, 250 MHz): δ (ppm) = 8.75 (dd, 1H, $J = 7 \text{ Hz}$, $J = 1.7 \text{ Hz}$, H-7'), 7.78 (dd, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$, $J = 1.3 \text{ Hz}$, H-4'), 7.58 (d, 1H, $J = 1.2 \text{ Hz}$, H-2'), 7.48 - 7.37 (m, 2H, H-6', H-5'), 6.18 (mc, 2H, H-2, H-3), 5.04 (dd, 1H, $J = 4.2 \text{ Hz}$, $J = 1.4 \text{ Hz}$, H-6n), 4.28 (dd, 1H, $J = 3.2 \text{ Hz}$, H-5x), 3.45 (mc, 1H, H-4), 3.32 (mc, 1H, H-1), 2.5 (s, 3H, $-\text{CO}-\text{CH}_3$), 2.18 (dd, 1H, $J = 9 \text{ Hz}$, H-7a), 1.74 (mc, 1H, H-7s). - MS (70 eV): $m/z = 296$ (16%, M^+), 250 (16), 208 (27), 188 (21), 44 (25), 43 (100). Rf = 0.49, Fließmittel 1.

5-exo-(1'-Acetyldol-3'yl)-7-endo-nitro-1.4 : 5.8 - 1, 4,

4a, 5, 6, 7, 8, 8a - octahydro-dimethanonaphthalin (19)

Farblose Kristalle, Schmp. 181.6°C ., Ausbeute: 14% d. Th.
 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (362.41), Ber. C 72.93 H 6.08 N 7.73; Gef.
 C 74.6 H 6.15 N 7.83. - IR (KBr): 3600-3300, 3050, 2960, 2890, 2870, 1690, 1605, 1590, 1570, 1535, 1470, 1450, 1380, 1370, 1350, 1330, 1320, 1295-1285, 1250, 1220-1210, 1190, 1150, 1125, 1080-1060, 1030, 1020, 1010, 975, 950, 940, 915, 900, 890, 850, 815-800, 780, 760, 750, 735, 710, 680, 645, 615, 600 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$, 250 MHz): δ (ppm) = 8.79 (dd, 1H, $J = 7 \text{ Hz}$, H-7'), 7.77 (d, 1H, $J = 1.2 \text{ Hz}$, H-2'), 7.74 (dd, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$, $J = 1.3 \text{ Hz}$, H-4'), 7.52 - 7.39 (m, 2H, H-6', H-5'), 5.93 (mc, 2H, H-3, H-2), 5.31 (dd, 1H, $J = 4 \text{ Hz}$, H-7x), 3.8 (dd, 1H, $J = 4 \text{ Hz}$, H-6n), 2.92 (mc, 2H, H-4, H-1), 2.77 (mc, 1H, H-8), 2.59 (s, 3H, $-\text{CO}-\text{CH}_3$), 2.48 - 2.43 (m, 1H, H-8a), 2.35 (mc, 1H, H-5), 2.28 - 2.27 (m, 1H, H-10a), 2.21 - 2.16 (m, 1H, H-4a), 1.31 (dd, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 2 \text{ Hz}$, H-9s), 1.2 - 1.13 (m, 2H,

H-9a, H-10s). - MS (70 eV): m/z = 362 (32%, M^+), 315 (23), 250 (33), 230 (12), 209 (16), 208 (88), 207 (12), 206 (19), 188 (28), 180 (18), 167 (15), 156 (11), 143 (17), 141 (20), 131 (13), 130 (74), 129 (11), 117 (14), 115 (17), 92 (16), 91 (45), 77 (13), 66 (70), 65 (13), 43 (100), 39 (12).

Rf = 0.53, Fließmittel 1.

6-endo-(1'-Acetyllindol-3'yl)-7-exo-nitro-1.4 : 5.8 - 1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, -octahydro-dimethanonaphthalin (20)

Farblose Kristalle, Schmp. 195.9 - 197.1°C., Ausbeute:

7.8% d. Th., $C_{22}H_{22}N_2O_3$ (362.41), Ber. C 72.93 H 6.08 N 7.73, Gef. C 73.03 H 6.07 N 7.35. - IR (KBr): 3600 - 3300, 3110, 3050, 2960, 2930, 2920, 2880, 2860, 1710, 1690, 1605, 1595, 1540, 1450, 1380, 1360, 1330, 1320, 1270, 1255, 1215, 1150-1135, 1085, 1030-1010, 980, 940, 925, 900, 860, 850, 800, 775, 755, 680, 635, 600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($[D_5]$ Pyridin, 250 MHz): δ (ppm) = 8.79 (dd, 1H, J = 7 Hz, J = 1.7 Hz, H-7'), 8.01 (d, 1H, J = 1.2 Hz, H-2'), 7.85 - 7.82 (m, 1H, H-4'), 7.48 (mc, 2H, H-6', H-5), 5.97 (mc, 2H, H-3, H-2), 5.07 (dd, 1H, J = 4.8 Hz, J = 1.4 Hz, H-7n), 4.1 (dd, 1H, J = 4 Hz, H-6x), 2.86 (mc, 1H, H-8), 2.8 (mc, 2H, H-4, H-1), 2.55 (s, 4H, -CO-CH₃, H-5), 2.43 (m, 1H, H-10a), 2.13 (mc, 2H, H-8a, H-4a), 1.39 (dd, 1H, H-10s), 1.21 (dd, 1H, J = 8 Hz, J = 2 Hz, H-9s), 0.99 (dd, 1H, J = 8 Hz, H-9a). - MS (70 eV): m/z = 362 (31%, M^+), 316 (24), 315 (96), 274 (19), 273 (36), 250 (28), 248 (15), 230 (22), 223 (24), 209 (18), 208 (100), 207 (22), 206 (28), 194 (13), 193 (13), 188 (47), 181 (23), 180 (28), 172 (12), 167 (18), 156 (15), 145 (11), 143 (21), 142 (15), 141 (23), 131 (17), 130 (84), 129 (15), 117 (17), 115 (21), 91 (40), 77 (17), 66 (19), 43 (38). Rf = 0.57, Fließmittel 1.

5-exo-(1'-Acetyl-5'-methoxyindol-3'yl)-6-endo-nitro-bicyclo-[2.2.1]hept-2en (21)

Farblose Kristalle, Schmp. 137.1°C., Ausbeute: 29% d. Th.,
 $C_{18}H_{18}N_2O_4$ (326,34), Ber. C 66.24 H 5.52 N 8.59, Gef. C 66.29
 H 5.57 N 8.60. - IR (KBr): 3600-3240, 3060-3040, 2980, 2900,
 2840, 1700, 1525, 1480-1440, 1430, 1375, 1350, 1325, 1290,
 1255, 1205, 1175, 1130, 1035, 1010, 975, 945-925, 880, 850,
 835, 810, 770, 750, 720, 650, 620, 600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($[D_6]$ DMSO,
 250 MHz): δ (ppm) = 8.23 (A, d, 1H, J = 9 Hz, H-7'), 7.97
 (s, 1H, H-2'), 7.15 (X, d, 1H, J = 2.4 Hz, H-4'), 6.97 (M,
 dd, 1H, J = 9 Hz, J = 2.4 Hz, H-6'), 6.59 (dd, 1H, J = 6.9 Hz,
 J = 2.7 Hz, H-2), 6.13 (dd, 1H, J = 6.9 Hz, J = 2.7 Hz, H-3),
 5.62 (dd, 1H, J = 4 Hz, H-6x), 3.82 (s, 3H, $-OCH_3$), 3.76
 (bs, 1H, H-5n), 3.57 (mc, 1H, H-4), 3.12 (mc, 1H, H-1),
 2.61 (s, 3H, $-CO-CH_3$), 1.83 (d, 1H, J = 9 Hz, H-7a), 1.57 (mc,
 1H, H-7s). - MS (70 eV): m/z = 326 (20%, M^+), 324 (100), 283
 (12), 282 (71), 278 (15), 267 (15), 236 (51), 235 (27), 221
 (12), 220 (17), 205 (13), 204 (10), 193 (10), 192 (17), 191
 (11), 66 (14), 43 (55). Rf = 0.46, Fließmittel 1.

5-endo-(1'-Acetyl-5'-methoxyindol-3'yl)-6-exo-nitro-bicyclo-[2.2.1]hept-2en (22)

Farblose Kristalle, Schmp. 120.1 - 121.2°C., Ausbeute:
 17.2 % d. Th., $C_{18}H_{18}N_2O_4$ (326.34, Ber. C 66.26 H. 5.52
 N 8.59, Gef. C 66.11 H 5.41 N 8.60. - IR (KBr): 3600-3360,
 3050, 3010-2990, 2940, 2920, 2880, 2830, 1700, 1610, 1600,
 1540, 1480, 1450, 1390, 1360, 1325, 1280, 1255, 1230, 1215,
 1210, 1175, 1125, 1100, 1080, 1035, 1015, 1000, 985, 940,
 920, 910, 890, 865, 830, 820, 790, 780, 770, 740, 720, 700,
 645, 620, 605 cm^{-1} . - 1H -NMR ($[D_6]$ DMSO, 250 MHz): δ (ppm) =

8.20 (A, d, 1H, J = 9 Hz, H-7'), 7.61 (s, 1H, H-2'), 7.26 (X, d, 1H, J = 2.4 Hz, H-4'), 6.94 (M, dd, 1H, J = 9 Hz, J = 2.4 Hz, H-6), 6.21 (mc, 2H, H-3, H-2), 5.02 (d, 1H, J = 5 Hz, H-6n), 4.30 (dd, 1H, J = 3.6 Hz, H-5x), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 3.44 (mc, 1H, H-4), 3.36 (mc, 1H, H-1), 2.57 (s, 3H, -CO-CH₃), 2.12 (d, 1H, J = 9 Hz, H-7a), 1.71 (mc, 1H, H-7s). - MS (70 eV): m/z = 326 (13%, M⁺), 281 (13), 280 (40), 260 (32), 239 (18), 238 (43), 222 (10), 218 (45), 194 (12), 193 (11), 192 (12), 175 (33), 172 (10), 171 (18), 167 (12), 165 (11), 160 (28), 147 (13), 145 (11), 128 (11), 115 (15), 91 (30), 66 (15), 58 (11), 43 (100). R_f = 0.48, Fließmittel 1.

6-exo-(1'-Acetyl-5'-methoxaindol-3'yl)-7-endo-nitro-1,4 : 5.8 - 1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a -octahydrodimethanonaphthalin (23)

Farblose Kristalle, Schmp. 184.6°C., Ausbeute: 14.7% d. Th., C₂₃H₂₄N₂O₄ (392.44), Ber. C 70.40 H 6.12 N 7.14, Gef. C 70.23 H 6.06 N 7.10. - IR (KBr): 3600-3360, 3060-3040, 2960, 2890, 2870, 2830, 1700, 1610, 1595, 1535, 1475, 1450, 1385, 1370, 1330, 1280, 1255, 1225-1205, 1175, 1155, 1125, 1075, 1030, 1010, 940, 900, 850, 835, 815, 795, 780-765, 740, 730, 660, 645, 625, 605 cm⁻¹. - ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 250 MHz): δ (ppm) = 8.22 (A, d, 1H, J = 9 Hz, H-7'), 7.83 (s, 1H, H-2'), 7.07 (X, d, 1H, J = 2.4 Hz, H-4'), 6.96 (M, dd, 1H, J = 9 Hz, J = 4.6 Hz, H-6'), 5.94 (mc, 2H, H-3, H-2), 5.28 (dd, 1H, J = 4.6 Hz, H-7x), 3.83 (s, 3H, O-CH₃), 3.80 (m, 2H, H-6n), 2.90 (mc, 2H, H-4, H-1), 2.76 (mc, 1H, H-8), 2.57 (s, 3H, -CO-CH₃), 2.39 (mc, 1H, H-5), 2.39 - 2.44 (m, 2H, H-8a), 2.34 - 2.23 (m, 1H, H-10a), 2.19 - 2.15 (m, 1H, H-4a), 1.31 (d, 1H,

$J = 8 \text{ Hz}$, H-9s), 1.21 (mc, 1H, H-10s), 1.12 (dd, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$, H-9a). - MS (70 eV): $m/z = 292$ (46%, M^+), 278 (17), 238 (44), 218 (11), 160 (35), 155 (11), 91 (25), 66 (100), 43 (83).

$R_f = 0.55$, Fließmittel 1.

6-endo-(1'-Acetyl-5'-methoxyindol-3'yl)-7-exo-nitro-1.4 : 5.8-
-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a -octahydrodimethanonaphthalin (24)

Farblose Kristalle, Schmp. 222.3°C ., Ausbeute: 8% d. Th. -

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (392.44), Ber. C 70.40 H 6.12 N 7.14, Gef. C 70.17

H 6.08 N 7.10. - IR (KBr): 3600 - 3360, 3060, 3040, 2960,

2890, 2830, 1700, 1610, 1585, 1565, 1535, 1470, 1440, 1380,

1370, 1355, 1340, 1320, 1280, 1250, 1210, 1175, 1150, 1130,

1110, 1075, 1040 - 1030, 1010, 980, 945, 930, 915, 900, 880,

845, 810 - 790, 760, 750 - 740, 710 690, 660, 635, 600 cm^{-1} .

- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, 250 MHz): δ (ppm) = 8.23 (A, d, 1H, $J =$

9 Hz, H-7'), 7.95 (s, 1H, H-2'), 7.23 (X, d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$,

H-4'), 6.96 (M, dd, 1H, $J = 9 \text{ Hz}$, $J = 2.4 \text{ Hz}$, H-6'), 5.97

(mc, 2H, H-3, H-2), 5.07 (dd, 1H, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 1.3 \text{ Hz}$, H-7n),

4.14 (dd, 1H, $J = 4.1 \text{ Hz}$, H-6x), 3.83 (s, 3H, O-CH_3), 2.85

(mc, 1H, H-8), 2.81 (mc, 2H, H-3, H-2), 2.63 (s, 3H, $-\text{CO-CH}_3$),

2.55 (mc, 1H, H-5), 2.4 (m, 1H, H-10a), 2.23-2.18 (m, 1H,

H-8a), 2.12-2.07 (m, 1H, H-4a), 1.34 (mc, 1H, H-10s), 1.23

(mc, 1H, H-9s), 1.02 (mc, 1H, H-9a). - MS (70 eV): $m/z = 392$

(20%, M^+), 346 (10), 345 (31), 238 (44), 218 (10), 160 (20),

92 (17), 91 (38), 66 (82), 65 (11), 43 (100), 39 (11).

$R_f = 0.59$, Fließmittel 1.

5.5. Synthese der desacetylierten bicyclischen 5-exo-6-endo bzw. 5-endo-6-exo-Indolyl-nitro-heptane (25, 26, 29 und 30) und der 6-exo-7-endo- bzw. 6-endo-7-exo-Indolyl-nitro-dimethanonaphthaline (27, 28, 31 und 32)

Zu einer Suspension von 0.03 mol Lithiumaluminiumhydrid ($\cong$ 50% Überschuß in der Bicyclo[2.2.1.]heptan-Reihe; 0.04 mol $\cong$ 100% Überschuß in der Dimethanonaphthalin-Reihe) in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (peroxidfrei) wird eine Lösung von 0.04 mol der entsprechenden 1'-Acetyl-indolyl-Verbindung in 160 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (peroxidfrei) bei Raumtemp. unter Rühren schnell hinzugefügt. Die Mischung schäumt heftig auf und wird danach sofort im Eisbad gekühlt. Nun wird die zur Zerstörung des Lithiumaluminiumüberschusses erforderliche Menge Ethylacetat und Wasser hinzugefügt. Das ausfallende feine Präcipitat wird sofort abzentrifugiert und dreimal mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die vereinigten Tetrahydrofuranlösungen werden über Kalziumsulfat getrocknet. Danach wird Tetrahydrofuran am Vakuumverdampfer abgezogen und der verbleibende Rückstand in wenig Toluol/Ethylacetat (85 + 15) aufgenommen. Diese konzentrierte Lösung wird über eine Kieselgelsäule (L 12 cm, ID 2.2 cm, Kieselgel: Silica Woelm 32 - 100[®]) chromatographiert. Man erhält, nach Abziehen des Lösungsmittels am Hochvakuum, die entsprechende desacetylierte Indolyl-Verbindung als ein gelbes, harziges Öl.

5-exo-Indol-3'yl-6-endo-nitro-bicyclo[2.2.1]hept-2-en (25)

Gelbes, harziges Öl, Ausbeute: 64% d. Th. $C_{15}H_{14}N_2O_2$ (254.28).

- IR (KBr): 3420, 3060, 3000-2910, 2870, 1535, 1460, 1420, 1360, 1335, 1300, 1265-1250, 1230-1210, 1190, 1100, 1015, 925-905, 870-850, 790-770, 745, 715, 690, 600 cm^{-1} . -

1H -NMR ($[D_5]$ Pyridin, 250 MHz): δ (ppm) = 12.14 (bs, 1H, N-H), 7.86 (mc, 1H, H-4'), 7.65 (mc, 1H, H-7'), 7.53 (mc, 1H, H-2'), 7.31 (mc, 2H, H-6', H-5'), 6.63 (dd, 1H, $J = 5$ Hz, $J = 3.2$ Hz, H-2), 6.14 (dd, 1H, $J = 5.7$ Hz, $J = 2.7$ Hz, H-3), 5.52 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz, H-6), 3.92 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz, H-5), 3.59 (mc, 1H, H-4), 3.13 (mc, 1H, H-1), 1.88 (dd, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-7a), 1.59 (mc, 1H, H-7s). - MS (70 eV): m/z = 254 (10%, M^+), 234 (11), 215 (56), 209 (17), 208 (100), 206 (14), 188 (57), 180 (12), 168 (17), 167 (18), 145 (19), 143 (12), 142 (11), 141 (41), 130 (33), 117 (12), 115 (24), 91 (22), 89 (10), 77 (16), 66 (44), 65 (25), 63 (14), 52 (11), 43 (22), 40 (17), 39 (37). $R_f = 0.54$, Fließmittel 1.

5-endo-Indol-3'yl-6-exo-nitro-bicyclo[2.2.1]hept-2-en (26)

Gelbes, harziges Öl, Ausbeute: 58.5% d. Th. - $C_{15}H_{14}N_2O_2$

(254,28). - IR (KBr): 3390, 3120, 3080-3040, 2990, 2980, 2950, 2880, 1650-1610, 1535, 1485, 1460, 1425, 1380, 1360, 1335, 1320, 1270-1260, 1230, 1220, 1100, 1070, 1040-1010, 980, 900, 865, 840, 815, 780, 765, 755, 740, 710, 610 cm^{-1} .

- 1H -NMR ($[D_5]$ Pyridin, 250 MHz): δ (ppm) = 12.12 (bs, 1H, N-H), 7.88 (mc, 1H, H-4'), 7.62 (bs, 1H, H-2'), 7.37-7.34 (m, 2H, H-6', H-5'), 6.18 (mc, 2H, H-3, H-2), 4.91 (dd, 1H, $J = 3$ Hz, $J = 1.4$ Hz, H-6n), 4.39 (dd, 1H, $J = 3.5$ Hz, H-5x), 3.43 (mc, 1H, H-4), 3.16 (mc, 1H, H-1), 2.44 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz,

H-7a), 1.73 (mc, 1H, H-7s). - MS (70 eV): m/z = 254 (8%, M^+), 209 (16), 208 (100), 206 (15), 193 (10), 189 (12), 188 (90), 180 (13), 167 (16), 145 (32), 143 (13), 142 (15), 141 (58), 130 (45), 120 (16), 119 (19), 117 (19), 115 (29), 195 (15), 104 (17), 103 (16), 102 (11), 92 (18), 91 (50), 90 (15), 89 (15), 85 (13), 83 (20), 77 (24), 66 (13), 65 (16), 63 (15), 52 (13), 45 (12), 43 (57), 41 (15), 39 (26). R_f = 0.56, Fließmittel 1.

6-exo-Indol-3'yl-7-endo-nitro-1.4 : 5.8 - 1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - octahydro-dimethanonaphthalin (27)

Gelbes, harziges Öl, Ausbeute: 58.5%, $C_{20}H_{20}N_2O_2$ (320.38). - IR (KBr): 3430, 3070, 3045, 2990, 2980, 2960, 2940, 2890, 2880, 1540, 1490, 1460, 1420, 1380, 1345, 1320, 1305, 1295, 1270, 1250, 1240, 1230, 1220, 1175, 1135, 1120, 1100, 1050, 1015, 1000, 975, 920, 900, 870, 855, 805, 780, 770, 755, 735, 600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($[D_5]$ Pyridin, 250 MHz): δ (ppm) = 12.09 (bs, 1H, N-H), 7.91 (mc, 1H, H-4'), 7.64 (mc, 1H, H-7'), 7.45 (mc, 1H, H-2'), 7.4-7.27 (m, 2H, H-6', H-5'), 5.95 (mc, 2H, H-3, H-2), 5.19 (dd, 1H, J = 4.5 Hz, H-7x), 4.0 (dd, 1H, J = 4.1 Hz, H-6n), 2.94 (mc, 2H, H-4, H-1), 2.78 (mc, 1H, H-8), 2.49 - 2.44 (m, 1H, H-8a), 2.44 (mc, 1H, H-5), 2.35 - 2.24 (m, 1H, H-10a), 2.26-2.21 (m, 1H, H-4a), 1.34-1.29 (m, 1H, H-9s), 1.3-1.24 (m, 1H, H-10s), 1.17-1.14 (m, 1H, H-9a). - MS (70 eV): m/z = 320 (63%, M^+), 274 (27), 273 (44), 272 (12), 209 (19), 208 (97), 207 (31), 206 (33), 205 (28), 194 (12), 193 (15), 188 (31), 181 (23), 180 (30), 168 (13), 167 (21), 157 (10), 156 (18), 155 (11), 145 (13),

143 (25), 141 (28), 131 (24), 130 (100), 129 (16), 128 (13),
118 (12), 117 (21), 115 (23), 92 (15), 91 (57), 77 (20),
66 (27), 65 (14), 43 (14), 41 (14), 39 (17). $R_f = 0.63$,
Fließmittel 1.

6-endo-Indol-3'yl-7-exo-nitro-1.4 : 5.8 - 1, 4, 4a, 5, 6,
7, 8, 8a - octahydro-dimethanonaphthalin (28)

Gelbes, harziges Öl, Ausbeute: 63% d. Th. - $C_{20}H_{20}N_2O_2$
(320.38). - IR (KBr): 3420, 3050, 2960, 2920, 2850, 1540,
1455, 1420, 1375, 1360, 1320, 1260, 1100, 1030, 1010, 980,
920, 900, 850, 800, 740, 715, 700, 610 cm^{-1} . - 1H -NMR
([D₅]Pyridin, 250 MHz): δ (ppm) = 12.23 (bs, 1H, N-H), 7.93
(mc, 1H, H-4'), 7.72 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H-2'), 7.64 (mc,
1H, H-7'), 7.41 - 7.31 (m, 2H, H-6', H-5'), 5.97 (mc, 2H,
H-3, H-2), 4.95 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H-7n), 4.21 (dd, 1H,
 $J = 4.5$ Hz, H-6x), 2.85 (mc, 2H, H-4, H-1), 2.77 (mc, 1H,
H-8), 2.44 (mc, 1H, H-5), 2.42 (mc, 1H, H-10a), 2.29-2.23
(m, 1H, H-8a), 2.08-2.03 (m, 1H, H-4a), 1.47 (dd, 1H,
 $J = 11.1$ Hz, H-10s), 1.19 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-9s), 0.93
(dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-9a). - MS (70 eV): $m/z = 320$ (6%, M^+),
273 (97), 272 (17), 271 (19), 269 (23), 208 (100), 207 (17),
206 (40), 205 (26), 205 (17), 203 (29), 193 (19), 185 (17),
182 (15), 180 (13), 180 (16), 179 (14), 178 (28), 167 (28),
155 (10), 145 (15), 141 (35), 131 (19), 130 (28), 129 (13),
127 (66), 117 (30), 91 (71), 79 (13), 77 (33), 67 (18),
66 (17), 64 (15), 58 (21), 43 (22), 40 (17), 39 (31).
 $R_f = 0.69$, Fließmittel 1

5-exo-(5'-Methoxyindol-3'yl)-6-endo-nitro-bicyclo[2.2.1]-hept-2en (29)

Gelbe Kristalle, Schmp. 136.7 - 137.9°C., Ausbeute: 77.3% d. Th. - $C_{16}H_{16}N_2O_3$ (284.31), Ber. C 67.59 H 5.67 N 9.85, Gef. C 67.59 H 5.7 N 9.51. - IR (KBr): 3420, 2985, 2950-2930, 2880, 2830, 1620, 1605, 1585, 1535, 1485, 1450, 1440, 1415, 1360, 1340, 1320, 1310, 1290, 1280, 1265, 1250, 1240, 1220, 1205, 1175, 1160, 1120, 1100, 1060, 1050, 1020, 955, 935, 915, 905, 860, 830, 820, 800, 780, 775, 760, 745, 715, 695, 695, 645, 610 cm^{-1} . - 1H -NMR ($[D_5]$ Pyridin, 250 MHz): δ (ppm) = 12.02 (bs, 1H, N-H), 7.57 (A, d, 1H, J = 8.7 Hz, H-7), 7.52 (d, 1H, J = 2.3 Hz, H-2'), 7.47 (X, d, 1H, J = 2.4 Hz, H-4'), 7.16 (M, ss, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.4 Hz, H-6'), 6.63 (dd, 1H, J = 5.6 Hz, J = 3.2 Hz, H-2), 6.14 (dd, 1H, J = 5.7 Hz, J = 2.7 Hz, H-3), 5.51 (dd, 1H, J = 3.8 Hz, H-6), 3.92 (dd, 1H, J = 3 Hz, H-5), 3.83 (s, 3H, -O-CH₃), 3.6 (mc, 1H, H-4), 3.17 (mc, 1H, H-1), 1.91 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, H-7a), 1.61 (mc, 1H, H-7s). - MS (70 eV): m/z = 284 (9%, M^+), 239 (19), 238 (100), 220 (22), 218 (49), 206 (18), 205 (84), 175 (34), 171 (15), 160 (28), 147 (15), 145 (19), 128 (10), 119 (12), 115 (14), 91 (30), 58 (39), 56 (10), 43 (60), 41 (23). R_f = 0.57, Fließmittel 1.

5-endo-(5'-Methoxyindol-3'yl)-6-exo-nitro-bicyclo[2.2.1]-hept-2en (30)

Hellgelbes, harziges Öl, Ausbeute: 67 d. Th. - $C_{16}H_{16}N_2O_3$ (284.31). - IR (KBr): 3420, 3040, 2960, 2920, 2890, 1665-1620, 1530, 1480, 1470, 1450, 1435, 1360, 1340, 1295, 1280, 1260, 1200, 1160, 1140, 1100-1070, 1025, 940, 870, 820, 800,

740, 720, 690, 670, 600 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$, 250 MHz): δ (ppm) = 10.01 (bs, 1H, N-H), 7.28 (A, d, 1H, J = 8.8 Hz, H-7'), 7.15 (d, 1H, J = 2.4 Hz, H-2'), 7.10 (X, d, 1H, J = 1.9 Hz, H-4'), 6.78 (M, dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 1.9 Hz, H-6'), 6.33 (dd, 1H, J = 5.6 Hz, J = 3.3 Hz, H-2), 6.21 (dd, 1H, J = 5.6 Hz, J = 2.9 Hz, H-3), 4.68 (dd, 1H, J = 4.4 Hz, J = 1.6 Hz, H-6n), 4.11 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, H-5x), 3.81 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 3.47 (mc, 1H, H-4), 3.37 (mc, 1H, H-1), 2.22 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, J = 1.4 Hz, H-7a), 1.77 (mc, 1H, H-7s). - MS (70 eV): m/z = 284 (16%, M^+), 282 (79), 262 (45), 241 (20), 240 (100), 237 (10), 221 (10), 219 (69), 176 (33), 172 (14), 161 (23), 148 (10), 116 (11), 92 (24), 66 (14), 44 (100), 39 (13). R_f = 0.59, Fließmittel 1.

6-exo-(5'-Methoxyindol-3'yl)-7-endo-nitro-1.4 : 5.8-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - octahydro-dimethanonaphthalin (31)

Hellgelbes, harziges Öl, Ausbeute: 61% d. Th. - $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (350.40). - IR (KBr): 3480-3300, 2960, 2930, 2860, 1625, 1585, 1545, 1535, 1520, 1505, 1480, 1460, 1455, 1435, 1380-1365, 1260, 1240, 1210, 1170, 1100, 1035, 920, 900, 870, 850, 800, 770, 760-745, 715, 685, 605 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$, 250 MHz): δ (ppm) = 11.95 (bs, 1H, N-H), 7.56 (A, d, 1H, J = 8.9 Hz, H-7'), 7.47 (X, d, 1H, J = 2.3 Hz, H-4'), 7.43 (d, 1H, J = 2.4 Hz, H-2'), 7.17 (M, dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 2.3 Hz, H-6'), 5.96 (mc, 2H, H-3, H-2), 5.16 (dd, 1H, J = 4.6 Hz, H-7x), 3.97 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, H-6n), 3.89 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 2.95 (mc, 1H, H-4), 2.88 (mc, 1H, H-1), 2.78 (mc, 1H, H-8), 2.47 (mc, 1H, H-5), 2.47-2.42 (m, 1H, H-8a), 2.34 (m, 1H, H-10a), 2.24-2.2 (m, 1H, H-4a), 1.32-1.28 (m, 2H, H-10s, H-9s), 1.13 (d, 1H,

$J = 7 \text{ Hz}$, H-9a). - MS (70 eV): $m/z = 350$ (13%, M^+), 238 (29), 229 (34), 219 (11), 218 (10), 210 (14), 209 (80), 167 (11), 162 (33), 160 (13), 151 (31), 149 (20), 147 (11), 141 (12), 128 (14), 127 (12), 115 (19), 111 (13), 107 (11), 99 (10), 97 (21), 95 (13), 91 (42), 85 (29), 83 (24), 81 (14), 79 (13), 78 (10), 77 (18), 71 (51), 70 (16), 69 (32), 67 (15), 66 (26), 65 (16), 63 (11), 58 (96), 57 (18), 52 (16), 43 (100), 41 (54), 39 (27). $R_f = 0.68$, Fließmittel 1.

6-endo-(5'-Methoxyindol-3'-yl)-7-exo-nitro-1.4 : 5.8 - 1,
4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - octahydro-dimethanonaphthalin (32)

Hellgelbes, harziges Öl, Ausbeute: 64.8% d. Th. - $C_{21}H_{22}N_2O_3$ (350.40). - IR (KBr): 3460, 3400, 2960, 2930, 2870, 2855, 1625, 1585, 1535, 1470, 1460, 1455, 1440, 1360, 1320, 1300, 1275, 1260, 1250, 1215, 1175, 1135, 1110-1090, 1075, 1050, 1030, 980, 920, 900, 850, 835, 800, 790, 760, 750, 720, 700, 660, 605 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]$ Pyridin, 250 MHz): δ (ppm) = 12.03 (bs, 1H, N-H), 7.71 (d, 1H, $J = 2.1 \text{ Hz}$, H-2'), 7.58 (A, d, 1H, $J = 8.9 \text{ Hz}$, H-7'), 7.54 (X, d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$, H-4'), 7.17 (M, dd, 1H, $J = 8.9 \text{ Hz}$, $J = 2.4 \text{ Hz}$, H-6'), 5.96 (mc, 2H, H-3, H-2), 4.95 (dd, 1H, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 1.2 \text{ Hz}$, H-7), 4.25 (dd, 1H, $J = 4.4 \text{ Hz}$, H-6), 3.90 (s, 3H, -O-CH₃), 2.86 (mc, 1H, H-8), 2.82 (mc, 2H, H-4, H-1), 2.48 (mc, 1H, H-5), 2.41 (m, 1H, H-10a), 2.36-2.31 (m, 1H, H-8a), 2.10-2.05 (m, 1H, H-4a), 1.45 (d, 1H, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-10s), 1.21 (d, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$, H-9s), 0.96 (d, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$, H-9a). - MS (70 eV): $m/z = 350$ (13%, M^+), 303 (29), 238 (42), 237 (10), 218 (14), 211 (15), 175 (11), 160 (38), 147 (13), 129 (10), 128 (12), 117 (14), 115 (19), 91 (41), 79 (12), 78 (11), 77 (24), 67 (17), 66 (100), 65 (30), 62 (14), 54 (11), 52 (19), 43 (29), 41 (39), 40 (24), 39 (60). $R_f = 0.71$, Fließmittel 1.

5.6. Synthese der tryptaminanalogen, bicyclischen 2-endo-3-exo- bzw. 2-exo-3-endo-Amino-indolylheptane (33, 34, 37 und 38) und der 2-endo-3-exo- bzw. 2-exo-3-endo-Amino-indolyl-perhydro-dimethanonaphthaline (35, 36, 39 und 40)

0.012 mol der entsprechenden Nitroverbindung (25, 26, 29, 30 oder 27, 28, 31 und 32) werden in 100 ml (200 ml in der Dimethanonaphthalin-Reihe) Ethanol abs. gelöst. Danach wird Palladium-Kohle-Katalysator (5% Pd) im Gewichtsverhältnis 1 : 1 (in der Dimethanonaphthalin-Reihe 1 : 2) hinzugefügt. Die Mischung wird 2 Stunden am Niederdruckhydriergerät unter heftigem Rühren und unter H_2 -Atmosphäre bei Normaldruck und Raumtemp. hydriert. Die H_2 -Aufnahme erfolgt bei den Verbindungen 25, 26, 29 und 30 spontan, im Falle der Verbindungen 27, 28, 31 und 32 wird die Reaktion durch Zuführung einer geringen Aktivierungsenergie (erwärmen auf 40°C.) gestartet. Gesamtaufnahme H_2 : 1.1 l.

Nach der Hydrierung wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer auf 10 ml eingeeengt und mit 1 ml Eisessig versetzt. Der Lösung werden 50 ml Ether hinzugefügt und der sich bildene Niederschlag wird mit 3 x 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten Wasserphasen werden mit 2 N-NaOH alkalisiert und das sich bildende Präcipitat wird in 3 x 50 ml Dichlormethan aufgenommen. Die vereinigten Dichlormethanphasen werden über Kalziumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Man erhält die entsprechenden Amin-Verbindungen als farblose Kristalle.

2-endo-Amino-3-exo-indol-3'yl-bicyclo[2.2.1]heptan (33)

Farblose Kristalle, Schmp. 73.2°C., Ausbeute: 65% d. Th. - $C_{15}H_{18}N_2 \cdot 0.5 H_2O$ (235.32), Ber. C 76.55 H 7.72 N 11.9, Gef. C 76.24 H 7.96 N 11.81. - IR (KBr): 3410, 3360, 3160-3115, 3050, 3010, 2950, 2920, 2870, 1615, 1585, 1540, 1470, 1455, 1415, 1390, 1355, 1340, 1310, 1295, 1230, 1180, 1125-1095, 1070, 1050, 1010, 975, 945, 920, 885, 830, 800, 765, 740, 630-610 cm^{-1} . - 1H -NMR ($[D_5]$ Pyridin, 250 MHz): δ (ppm) = 11.82 (bs, 1H, N-H indol.), 8.05 (dd, 1H, $J = 7$ Hz, $J = 1.7$ Hz, H-4'), 7.55 (dd, 1H, $J = 6.7$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H-7'), 7.34-7.28 (m, 3H, H-6', H-5', H-2'), 3.61 (dd, 1H, $J = 4$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H-2x), 2.61 (dd, 1H, $J = 3.7$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H-3n), 2.4 (mc, 1H, H-4), 2.22 (mc, 1H, H-1), 2.16-2.05 (m, 1H, H-6n), 1.78 (mc, 1H, h_{7b}), 1.71-1.28 (m, 3H, H-6x), H-5x, H-5n), 1.26 (dd, 1H, $J = 9.8$ Hz, $J = 2$ Hz, H-7a). - MS (70 eV): $m/z = 226$ (43%, M^+), 209 (10), 168 (11), 156 (10), 131 (18), 130 (100), 117 (11), 95 (17), 70 (12), 56 (38). $R_f = 0.15$, Fließmittel 2.

2-exo-Amino-3-endo-indol-3'yl-bicyclo[2.2.1]heptan (34)

Farblose Kristalle, Schmp. 179°C., Ausbeute: 62% d. Th. $C_{15}H_{18}N_2 \cdot 0.5 H_2O$ (235.32), Ber. C 76.55 H 7.72 N 11.90 Gef. C 76.59 H 7.82 N 12.01. - IR (KBr): 3420, 3350, 3160-3135, 3100, 3060, 2950, 2885, 2760, 1620, 1575, 1455, 1395, 1350, 1335, 1320-1290, 1270-1240, 1230, 1175, 1155-1130, 1115, 1080, 1020, 1010, 975, 950, 920, 890, 870, 845, 830-805, 775, 740 cm^{-1} . - 1H -NMR ($[D_5]$ Pyridin, 250 MHz): δ (ppm) = 11.85 (bs, 1H, N-H indol.), 7.92 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H-4'), 7.6 (dd, 1H, $J = 6.7$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H-7'),

7.35 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz, H-2'), 7.32-7.26 (m, 2H, H-6', H-5'), 3.2 (dd, 1H, $J = 3.8$ Hz, H-3x), 3.17 (dd, 1H, $J = 3.4$ Hz, H-2n), 2.65 (mc, 1H, H-1), 2.08 (mc, 1H, H-4), 2.06 (mc, 1H, H-7b), 1.46 (mc, 2H, H-6x, H-5x), 1.34 (dd, 1H, $J = 9.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H-7a), 1.18 (mc, 2H, H-6n, H-5n). - MS (70 eV): $m/z = 226$ (38%, M^+), 156 (10), 131 (15), 130 (100), 96 (15), 70 (11), 56 (33). $R_f = 0.18$, Fließmittel 2.

2-endo-Amino-3-exo-indol-3'yl-1.4 : 5.8 -perhydro-dimethano-naphthalin (35)

Farblose Kristalle, Schmp. 178.2°C., Ausbeute: 49.8% d. Th., $C_{20}H_{24}N_2 \cdot 0.5 H_2O$ (301.42), Ber. C 79.09 H 8.03 N 9.29, Gef. C 79.26 H 8.20 N 9.36. - IR (KBr): 3420, 3050, 2940, 2880, 1640, 1580, 1490, 1455, 1420, 1355-1325, 1295, 1260, 1230, 1115-1050, 1010, 965, 930-890, 860, 800, 770, 740 cm^{-1} . - 1H -NMR ($[D_5]$ Pyridin, 250 MHz): δ (ppm) = 11.82 (bs, 1H, N-h indol.), 8.12 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H-4'), 7.61 (dd, 1H, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H-7'), 7.39 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-2'), 7.36-7.3 (m, 2H, H-6', H-5'), 3.61 (dd, 1H, $J = 4.7$ Hz, H-2x), 2.66 (dd, 1H, $J = 10.3$ Hz, $J = 5.6$ Hz, H-8a), 2.46 (dd, 1H, $J = 4.3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H-3n), 2.33 (mc, 2H, H-8, H-5), 2.3 (mc, 1H, H-4), 2.13 (mc, 1H, H-1), 2.07 (dd, 1H, $J = 10.3$ Hz, $J = 5.6$ Hz, H-4a), 1.71 (dd, 1H, $J = 10.7$ Hz, $J = 2.5$ Hz, H-9b), 1.46-1.6 (m, 4H, H-10a, H-10b, H-7x, H-6x), 1.38-1.32 (m, 2H, H-7n, H-6n), 1.24 (d, 1H, $J = 9$ Hz, H-9a). - MS (70 eV): $m/z = 292$ (60%, M^+), 158 (22), 130 (100), 117 (13), 96 (24), 56 (12). $R_f = 0.2$, Fließmittel 2.

2-exo-Amino-3-endo-indol-3'yl-1.4 : 5.8 perhydro-dimethano-naphthalin (36)

Farblose Kristalle, Schmp. 194.2°C., Ausbeute: 53.2 % d. Th.
 $C_{20}H_{24}N_2 \cdot 0.5 H_2O$ (301.42), Ber. C 79.64 H 8.03 N 9.29,
 Gef. C 79.13 H 8.29 N 8.92. - IR (KBr): 3410, 3160-3145, 3040,
 2940, 2880, 1620, 1585-1565, 1490, 1455, 1420, 1350, 1295,
 1260, 1250, 1225, 1195, 1170-1140, 1120-1080, 1065, 1010,
 995, 970, 935, 915, 885-870, 830-780, 765, 740 cm^{-1} .
 - 1H -NMR ($[D_5]$ Pyridin, 250 MHz): δ (ppm) = 11.87 (bs, 1H,
 N-H indol.), 7.99 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H-4'),
 7.59 (dd, 1H, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H-7'), 7.41 (d, 1H,
 $J = 2.5$ Hz, H-2'), 7.33-7.26 (m, 2H, H-6', H-5'), 3.15 (mc,
 2H, H-3, H-2), 2.63 (mc, 1H, H-1), 2.21 (mc, 1H, H-4),
 1.99-1.82 (m, 4H, H-9b, H-8a, H-8, H-5), 1.69 (dd, 1H,
 $J = 10.3$ Hz, $J = 5.6$ Hz, H-4a), 1.55 (mc, 2H, H-7x, H-6x),
 1.24 (mc, 1H, H-10b), 1.16-1.03 (m, 3H, H-10a, H-7n, H-6n).
 - MS (70 eV): $m/z = 292$ (87%, M^+), 275 (18), 197 (11), 181
 (11), 180 (13), 178 (14), 177 (12), 163 (30), 159 (30),
 158 (42), 156 (27), 148 (11), 146 (12), 145 (17), 143 (28),
 131 (64), 130 (100), 117 (32), 103 (14), 94 (38), 91 (26),
 79 (28), 77 (26), 66 (28), 56 (38), 41 (25), 39 (12).
 $R_f = 0.22$, Fließmittel 2.

2-endo-Amino-3-exo-(5'-methoxyindol-3'yl)-bicyclo[2.2.1]-heptan (37)

Farblose Kristalle, Schmp. 149.3°C., Ausbeute: 55% d. Th.
 $C_{16}H_{20}N_2O$ (256.33), Ber. C 74.98 H 7.86 N 10.93, Gef. C 74.11
 H 7.96 N 11.1. - IR (KBr): 3420, 3360, 3140, 3040, 2950,
 2870, 2830, 1620, 1580, 1480, 1455-1440, 1340, 1320, 1280,

1215, 1170, 1065, 1030, 975, 950, 920, 885, 830, 795, 710, 645, 605 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$, 250 MHz): δ (ppm) = 11.62 (bs, 1H, N-H indol.), 7.67 (A, d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-4'), 7.5 (X, d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-7'), 7.29 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, H-2'), 7.08 (M, dd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.4$ Hz, H-6'), 3.86 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 3.57 (dd, 1H, $J = 3.8$ Hz, H-2x), 2.57 (dd, 1H, $J = 4.3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H-3n), 2.42 (mc, 1H, H-4), 2.2 (mc, 1H, H-1), 2.07 (mc, 1H, H-6n), 1.79 (mc, 1H, H-7b), 1.74-1.25 (m, 3H, H-6x, H-5x, H-5n), 1.26 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, $J = 2$ Hz, H-7a). - MS (70 eV): $m/z = 256$ (51%, M^+), 200 (10), 161 (30), 160 (100), 147 (12), 117 (12), 70 (10), 56 (25). $R_f = 0.16$, Fließmittel 2.

2-exo-Amino-3-endo-(5'-methoxyindol-3'yl)-bicyclo[2.2.1]-heptan (38)

Farblose Kristalle, Schmp. 196.7°C ., Ausbeute: 55% d. Th.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (256.33), Ber. C 74.98 H 7.86 N 10.93, Gef.

C 73.97 H 7.82 N 10.96. - IR (KBr): 3420, 3350, 3280, 3200-3090, 3040, 2940, 2870, 2830, 1620, 1585, 1480, 1470, 1440, 1395, 1335, 1315, 1300, 1280, 1250, 1210, 1160, 1120, 1080, 1060, 1020, 980, 950, 930, 920, 860, 845, 800, 780, 765, 735, 650, 620, 605 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$, 250 MHz): δ (ppm) = 11.7 (bs, 1H, N-H indol.), 7.59 (A, d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-4'), 7.51 (X, d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-7'), 7.35 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, H-2'), 7.1 (M, dd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.4$ Hz, H-6'), 3.85 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 3.2 (mc, 2H, H-3, H-2), 2.68 (mc, 1H, H-1), 2.08 (mc, 2H, H-7b, H-4), 1.48 (mc, 2H, H-6x, H-5x), 1.35 (dd, 1H, $J = 8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H-7a), 1.18 (mc, 2H, H-6n, H-5n). - MS (70 eV): $m/z = 256$ (44%, M^+),

161 (24), 160 (100), 70 (8), 56 (24). Rf = 0.17, Fließmittel 2.

2-endo-Amino-3-exo-(5'-methoxyindol-3'yl)-1.4 : 5.8 -
perhydro-dimethanonaphthalin (39)

Farblose Kristalle, Schmp. 222.3°C., Ausbeute: 47.3% d. Th.

$C_{21}H_{26}N_2O \cdot H_2O$ (340.45), Ber. C 74.08 H 7.7 N 8.3, Gef.

C 74.36 H 7.91 N 9.37. - IR (KBr): 3410, 3360, 3180-3120, 3040, 2940, 2880, 2830, 1625, 1585, 1485, 1455, 1435, 1310, 1280, 1260, 1210, 1170, 1115, 1060, 1050, 1030, 1015, 965, 930-900, 830, 800, 765, 730, 605 cm^{-1} . - 1H -NMR ($[D_5]$ Pyridin, 250 MHz): δ (ppm) = 11.82 (bs, 1H, N-H indol.), 7.79 (A, d, 1H, J = 2.4 Hz, H-4'), 7.54 (X, d, 1H, J = 8.2 Hz, H-7'), 7.39 (d, 1H, J = 1.7 Hz, H-2'), 7.15 (M, dd, 1H, J = 8.2 Hz, J = 2.4 Hz, H-6'), 3.89 (s, 3H, $-O-CH_3$), 3.59 (dd, 1H, J = 4.6 Hz, H-2x), 2.64 (dd, 1H, J = 10 Hz, J = 4.8 Hz, H-8a), 2.45 (dd, 1H, J = 3.7 Hz, J = 2.4 Hz, H-3n), 2.37 (mc, 1H, H-4), 2.28 (mc, 2H, H-8, H-5), 2.13 (mc, 1H, H-1), 2.0 (dd, 1H, J = 9.7 Hz, J = 4.7 Hz, H-4a), 1.73 (dd, 1H, J = 11 Hz, J = 0.7 Hz, H-9b), 1.6-1.44 (m, 2H, H-10a, H-10b), 1.58-1.44 (m, 2H, H-7x, H-6x), 1.4-1.28 (m, 2H, H-7n, H-6n), 1.24 (d, 1H, J = 9 Hz, H-9a). - MS (70 eV): m/z = 322 (47%, M^+), 161 (31), 160 (100), 147 (6), 96 (14), 56 (11).

Rf = 0.19, Fließmittel 2.

2-exo-Amino-3-endo-(5'-methoxyindol-3'yl) 1.4 : 5.8 -
perhydro-dimethanonaphthalin (40)

Farblose Kristalle, Schmp. 273.1°C., Ausbeute: 52.6% d. Th.

$C_{21}H_{26}N_2O \cdot 0.5 H_2O$ (331.44), Ber. C 76.9 H 7.91 N 8.45,

Gef. C 76.66 H 8.32 N 8.40. - IR (KBr): 3420, 3360, 3180-3120, 3040, 2940, 2880, 2830, 1625, 1585, 1485, 1475-1450,

1440, 1350, 1285, 1215, 1195, 1175, 1155, 1110, 1060, 1030, 995, 965, 935, 915, 880, 865, 830, 800, 780, 740, 705, 650, 605 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]$ Pyridin, 250 MHz): δ (ppm) = 11.74 (bs, 1H, N-H, indol.), 7.62 (A, d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-4'), 7.5 (X, d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-7'), 7.4 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, H-2'), 7.15 (M, dd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.4$ Hz, H-6'), 3.88 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 3.17 (mc, 2H, H-3x, H-2n), 2.66 (mc, 1H, H-1), 2.23 (mc, 1H, H-4), 2.04 (dd, 1H, $J = 9.2$ Hz, $J = 4.7$ Hz, H-8a), 1.94 (mc, 1H, H-9b), 1.87 (mc, 2H, H-8, H-5), 1.55 (m, 2H, H-7x, H-6x), 1.33-1.15 (m, 2H, H-7n, H-6n), 1.26 (mc, 2H, H-10b, H-9a), 1.15-1.05 (dd, 1H, H-10a). - MS (70 eV): $m/z = 322$ (47%, M^+), 188 (9), 179 (10), 161 (28), 160 (100), 147 (8), 96 (13), 66 (11), 56 (11). $R_f = 0.21$, Fließmittel 2.

5.7. Synthese der serotoninanalogen, bicyclischen 2-endo-3-exo- bzw. 2-exo-3-endo-Amino-indolylheptane (42 und 43) und des 2-exo-3-endo-Amino-indolyl-perhydro-dimethanonaphthalins (45)

0.15 mmol der entsprechenden Methoxy-Verbindung (37, 38 oder 40) werden in 400 μl (800 μl für 40) wasserfreiem CDCl_3 gelöst, mit TMS als inneren Standard versetzt, unter Stickstoffatmosphäre in eine NMR-Küvette gefüllt und mit einem Durchstichstopfen sorgfältig verschlossen. Nach Aufnahme eines $^1\text{H-NMR}$ -Kontrollspektrums werden unter Stickstoffatmosphäre 420 μl einer 20 %igen Trimethylsilyliodid-Lösung (in CDCl_3) (entspr. 0.6 mmol Trimethylsilyliodid), hinzugefügt, gemischt und ein weiteres Kontrollspektrum aufgenommen. Das Gemisch wird so lange bei 37°C. unter

Lichtabschluß gehalten, bis in den in regelmäßigen Abständen aufgenommenen ^1H -NMR-Kontrollspektren kein Signal für eine Methoxygruppe mehr auftritt. Danach wird unter Stickstoffatmosphäre der Überschuß an Trimethylsilyliodid und der entstandene Trimethylsilylether mit den entsprechenden Äquivalenten Methanol hydrolysiert. Der sich bildende Niederschlag wird abzentrifugiert und mehrmals mit CDCl_3 gewaschen. Die Lösungsmittelreste werden am Hochvakuum abgezogen.

2-endo-Amino-3-exo-(5'-hydroxyindol-3'yl)-bicyclo[2.2.1]-heptan-hydrojodid (42)

Amorphe, gelbe Substanz, Schmp. Zers. beim Erhitzen, Ausbeute: 46% d. Th. - $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HJ} \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (460.4), Ber. C 39.1 H 4.0 N 6.0, Gef. C 38.55 H 4.4 N 5.79. - IR nicht interpretabel. - ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO, 250 MHz): δ (ppm) = 10.65 (bs, 1H, N-H, indol.), 8.02 (mc, -OH), 7.20 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-2'), 7.18 (A, d, 1H, $J = 7$ Hz, H-7'), 6.76 d (X, d, 1H, $J = 2$ Hz, H-4'), 6.62 (M, dd, 1H, $J = 7$ Hz, $J = 2$ Hz, H-6'), 3.73 (dd, 1H, $J = 3.8$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H-2x), 2.61 (dd, 1H, $J = 3.7$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H-3n), 2.5 (mc, 1H, H-4), 2.09 (mc, 1H, H-1), 1.68-1.53 (m, 4H, H-7b, H-6x, H-6n, H-5x), 1.28 (mc, 1H, H-7a), 1.23 (mc, 1H, H-5n). - MS (70 eV): $m/z = 242$ (87%, M^+), 225 (21), 199 (11), 197 (15), 186 (22), 184 (17), 174 (12), 173 (13), 172 (18), 161 (15), 160 (12), 159 (17), 147 (63), 146 (100), 133 (16), 127 (94), 96 (13), 91 (14), 79 (11), 70 (21), 56 (74), 41 (11), 39 (11).

2-exo-Amino-3-endo-(5'-hydroxyindol-3'yl)-bicyclo[2.2.1]-heptan-hydrojodid (43)

Amorphe, gelbe Substanz, Schmp. Zers. beim Erhitzen, Ausbeute: 44.3 % d. Th. - $C_{15}H_{18}N_2O \cdot HJ \cdot 5 H_2O$ (460.4),

Ber. C 39.3 H 4.0 N 6.09, Gef. C 40.36 H 4.64 N 6.13.

- IR: nicht interpretabel. - 1H -NMR ($[D_6]$ DMSO, 250 MHz):

δ (ppm) = 10.70 (s, 1H, N-H, indol.), 7.9 (mc, -OH), 7.27 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-2'), 7.23 (A, d, 1H, $J = J = 7$ Hz, H-7'), 6.82 (c, d, 1H, $J = 2$ Hz, H-4'), 6.62 (M, dd, 1H, $J = 7$ Hz, $J = 2$ Hz, H-6'), 3.32 (mc, 1H, H-2n), 3.09 (mc, 1H, H-3x), 2.51 (mc, 1H, H-1), 2.34 (mc, 1H, H-4), 1.99 (dd, 1H, $J = 9.8$ Hz, $J = 0.9$ Hz, H-7b), 1.5 (mc, 2H, H-6x, H-5x), 1.42 (dd, 1H, $J = 9.8$ Hz, $J = 0.9$ Hz, H-7a), 1.2 (mc, 2H, H-6n, H-5n). - MS (70 eV): $m/z = 242$ (62%, M^+), 225 (13), 197 (10), 186 (13), 172 (14), 159 (11), 147 (40), 146 (100), 133 (13), 128 (56), 127 (28), 91 (10), 70 (18), 56 (61), 4μ (11), 39 (11), 36 (26).

2-exo-Amino-3-endo-(5'-hydroxyindol-3'yl)-1.4 : 5.8 -perhydro-dimethanonaphthalin-hydrojodid (45)

Amorphe, gelbe Substanz, Schmp. Zers. beim Erhitzen, Ausbeute: 39.8% d. Th. - $C_{20}H_{24}N_2O \cdot HJ \cdot 3 H_2O$ (490.45),

Ber. C 48.97 H 4.93 N 5.7, Gef. C 48.96 H 5.26 N 5.65.

- IR: nicht interpretabel. - 1H -NMR ($[D_6]$ DMSO, 250 MHz):

δ (ppm) = 10.70 (bs, 1H, N-H, indol.), 7.95 (mc, -OH), 7.26 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-2'), 7.19 (A, d, 1H, $J = 7$ Hz, H-7'), 6.85 (X, d, 1H, $J = 2$ Hz, H-4'), 6.66 (M, dd, 1H, $J = 7$ Hz, $J = 2$ Hz, H-6'), 3.22 (mc, 1H, H-2n), 3.06 (mc, 1H, H-3x), 2.46 (mc, 1H, H-1), 2.32-2.25 (m, 2H, H-8, H-5),

1.97 (mc, 1H, H-4), 1.81 (dd, 1H, H-9b), 1.77 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, J = 4.7 Hz, H-8a), 1.59 (dd, 1H, J = 9.7 Hz, J = 4.7 Hz, H-4a), 1.5 (mc, 3H, H-10b, H-7x, H-6x), 1.36-1.26 (m, 2H, H-10a, H-9a), 1.16 (mc, 2H, H-7n, H-6n).

- MS (70 eV): m/z = 308 (11%, M⁺), 292 (21), 199 (8), 161 (17), 146 (100), 133 (23), 128 (32), 127 (20), 91 (16), 96 (16), 78 (14), 67 (23), 41 (32), 39 (21).

6. LITERATURVERZEICHNIS

=====

- 1 S. Garattini und L. Valzelli, Serotonin, Elsevier
Publishing Company Amsterdam, London New York (1965).
- 2 I.H. Page, Serotonin, Phys. Rev. 34, 563 (1954).
- 3 V. Espamer, Pharmakology of Indolealylamines,
Pharmacol. Rev. 6, 425 (1954).
- 4 Serotonin, in Mc Graw-Hill Encyclopedia of Science
and Technology, Vol. 12, Mc Graw-Hill, New York (1971).
- 5 H. E. Geißler und E. Mutschler, Pharm. unserer Zeit 6
(2), 54 (1977).
- 6 B. Haber, S. Gabay, M.R. Issidorides und S.G.A. Alivi-
satos, Serotonin, Current Aspects of Neurochemistry
an Function, Plenum Press, New York und London (1981).
- 7 J. Barchas und E. Ustin, Serotonin and Behavior,
Academic Press, New York und London (1973).
- 8 L.L. Iversen, S.D. Iversen und S.H. Snyder,
Handbook of Psychopharmacology, Biogenic Amine Receptors,
G.K. Aghajanian, H.J. Haigler und J.L. Bennett,
Amine Receptors in CNS, III 5-Hydroxytryptamine in
brain 6, 63 (1975), Plenum Press, New York, London.

- 9 B. Pullman, Ph, Courriere und H. Berthold, J. Med. Chem. 17 (4), 439 (1974).
- 10 L.B. Kier, J. Pharm. Sci. 57 (7), 1188 (1968).
- 11 S. Kang und M.H. Cho, Theor. Chim. Acta 22 (2), 176 (1971).
- 12 M. Kumbar und D.V.S. Sankar, J. Am. Chem. Soc. 97 (26), 7411 (1975).
- 13 A.L. Mndzhoyan und G.L. Papayan, U.S.S.R. 132, 227, Okt. S. (1960), Chem. Abstr. 55 P 10470 c.
- 14 P. Sparfeldt, Dissertation FU Berlin (1978).
- 15 N.N. Bulatova und N.N. Suvorov, Khim. Geterosik Soedin 5 (5), 813 (1969).
- 16 M. Beugelmans-Verrier und J. Royer, Tetrahedron Lett. 18, 1499 (1976).
- 17 H. Wollweber, Diels-Alder-Reaktion, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 157 (1972).
- 18 R.B. Woodward und H. Baer, J. Am. Chem. Soc. 70, 1161 (1948).
- 19 D. Craig, J. Am. Chem. Soc. 73, 4889 (1951).

- 20 J.A. Beron und R. Swidler, J. Am. Chem. Soc. 75,
1721 (1953).
- 21 K. Alder und G. Stein, Justus Liebigs Ann.
Chem. 504, 219 (1933).
- 22 H. Kwart und J. Burckuk, J. Am. Chem. Soc. 74, 3094 (1952).
- 23 R.R. Fraser, Can. J. Chem. 40, 78 (1962).
- 24 K. L. Williamson, J. Am. Chem. Soc. 85, 516 (1963).
- 25 E.W.C. Wong und C.C. Lee, Can. J. Chem. 42, 1245 (1964).
- 26 P. Laszlo und P. v. Ragué Schleyer,
J. Am. Chem. Soc. 86, 1171 (1964).
- 27 P.M. Subramanian, M.T. Emerson und N.A. LeBel,
J. Org. Chem. 30, 2624 (1965).
- 28 Suhr, Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz in
der organischen Chemie, Springer Verlag, Heidelberg (1965).
- 29 J. Paacivirta, Suom. Kemistil. B. 38, 130 (1965).
- 30 J.C. Davis jr. und Th. V. van Anken,
J. Am. Chem. Soc. 87, 3900 (1965).

- 31 E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl und W. Simon,
Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen,
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1976).
- 32 B. Loev, Chem. Ind. 15, 2026 (1967).
- 33 J.U. Krusche, Chimia 33 (3), 93 (1979).
- 34 J. Royer und M. Beugelmans-Verrier, Nouv. J. Chim 5
(11), 581 (1981).
- 35 H. Günther, NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag
Stuttgart, 79 (1973).
- 36 Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen, Ferdinand Enke
Verlag, Stuttgart (1965).
- 37 HOUBEN-WEYL, Methoden der Organischen Chemie,
Reduktion, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1980).
- 38 D. Nightingale und V. Tweedie,
J. Am. Chem. Soc. 66, 1968 (1944).
- 39 Ch. Grundmann, Angew. Chem. 62, 558 (1950).
- 40 D.A. Weisblat und D. Lyttle,
J. Am. Chem. Soc. 71, 3079 (1949).
- 41 D. Lyttle und D.A. Weisblat,
J. Am. Chem. Soc. 77, 5747 (1955).

- 42 F. Troxler, F. Seemann und A. Hofmann,
Helv. Chim. Acta 42, 2073 (1959).
- 43 HOUBEN-WEYL, Methoden der Organischen Chemie,
Stickstoffverbindungen II Amine, R. Schröter,
Amine durch Reduktion, XI (1), 360 (1959), Georg Thieme
Verlag Stuttgart.
- 44 R. Brown und N. Nelson, J. Am. Chem. Soc. 76, 5149 (1954).
- 45 M. Busch und K. Schulz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 62, 1458 (1924).
- 46 K. Kindler und E. Brandt, Arch. Pharm. 273, 478 (1935).
- 47 B. Zenitz, E. Macks und M. Moore,
J. Am. Chem. Soc. 70, 955 (1948).
- 48 H. Meister, Chem. Abstr. 52, 16250 (1958).
- 49 H. Kissman und B. Witkop, J. Am. Chem. Soc. 75, 67 (1953).
- 50 D. Young und H. Snyder, J. Am. Chem. Soc. 83, 3160 (1961).
- 51 E. Shaw und D. Wolley, J. Am. Chem. Soc. 75, 1877 (1953).
- 52 Privatmitteilung, W. Löwe, Inst. f. Pharm. der FU-Berlin.
- 53 H. Rupe und K. Thiess, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 4287 (1909).
- 54 J. Weinstock, N. Schwartz und M. Kormendy,
J. Org. Chem. 26, 5247 (1961).

- 55 N.G. Gaylord, Reduction with complex Metalhydrides, Interscience Publishers, Inc., New York, 586 (1956).
- 56 R. Willstätter und D. Jaquet, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 51, 767 (1918).
- 57 J. v. Braun, O. Bayer und G. Blessing, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 57, 392 (1924).
- 58 F. King, J. Baltrop und R. Walley, J. Chem. Soc. 277 (1945).
- 59 A. Smith und J. Utey, Chem. Commun. 18, 427 (1965).
- 60 A. Cohen und B. Heath-Brown, J. Chem. Soc. 7179 (1965).
- 61 A. Heydorn, J. Org. Chem. 32, 4100 (1967).
- 62 R. Kuhn† und I. Butula, Angew. Chem. 80, 189 (1968).
- 63 K. Eiter und O. Svierak, Monatsh. Chem. 82, 186 (1951).
- 64 K. Banholzer, T. Campbell und H. Schmid, Helv. Chim. Acta 35, 1577 (1952).
- 65 K. Eiter und O. Svierak, Monatsh. Chem. 83, 1453 (1952).
- 66 V. Mičović und M. Mihailović, J. Org. Chem. 18, 1190 (1953).

- 67 P. Lamsburg, J. Am. Chem. Soc. 83, 429 (1969).
- 68 Privatmitteilung, Dr. D. Seidelmann,
Arzneimittelchem. Abt. der Schering AG, Berlin.
- 69 A. Daniel und A. Pavia, Org. Mass. Spectrom. 5,
1237 (1971).
- 70 A. Daniel und A. Pavia, Org. Mass. Spectrom. 5,
1257 (1971).
- 71 P.H. Chen, W.F. Kuhn, D.C. Kleinfelter und J.M. Miller,
Org. Mass, Spectrom. 6, 785, (1972).
- 72 F. Benton und T. Dillon, J. Am. Chem. Soc. 64, 1128 (1942).
- 73 M.V. Bhatt und S.U. Kulkarni, Synthesis 4, 249 (1983).
- 74 A. Schmidt, Aldrichimica Acta, 14 (2), 31 (1981).
- 75 M.E. Jung und M.A. Lyster, J. Org. Chem. 42 (23),
3761 (1977).
- 76 D.L. Nelson, A. Herbet, S. Bourgoïn, J. Glowinski
und M. Hamon, Mol. Pharmacol. 14, 983 (1978).
- 77 J.E. Leysen, C.J.E. Niemegeers, J.M. v. Nueten und
P.M. Laduron, Mol. Pharmacol., 21, 301 (1981).

- 78 Privatmitteilung: Dr. Schneider, Dept. Neuropsychopharmakologie der Schering AG, Berlin.
- 79 S. Irvin, Psychopharmacologica 13, 222 (1968).
- 80 D.E. Cambell und W. Richter, Acta Pharmacol. Toxicol. 25, 345 (1967).
- 81 D.J. Boullin, M.W. Orr, I.R. Peters und J.M. Know, Adv. Pharmacol. Ther., Proc. Int. Congr. Pharmacol. p. 7, 33, Ed. by J.P. Tillement, Pergamon Press, Oxford (1979), Chem. Abstr. 91, 15151 a (1979).
- 82 A. Protman, Prog. Neuro-Psychopharmacol & Biol. Psychial. 7, 135 (1983), Pergamon Press Ltd.
- 83 K. Rehse und U. Siemann, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 314, 627 (1981).
- 84 G.V.R. Born, Nature 194, 927 (1962).

LEBENS LAUF
=====

Geburtsdatum: 19. Dezember 1950

Geburtsort: Berlin-Schöneberg

Eltern: Sabine Peetsch, geb. Fischer
Heinz Peetsch

Familienstand: seit dem 27.04.84 verheiratet
mit Cornelia Peetsch, geb. Rabsch

Schulbildung: 1957 - 1961 10. Grundschule
Berlin-Wilmersdorf
1961 - 1965 Goethe-Gymnasium Berlin
1965 - 1971 Walther-Rathenau-
Oberschule (Gymnasium) Berlin

Reifeprüfung: 14.01.1971

Pharmazeutisches
Praktikum: 1971 - 1972 Apotheke des Städt.
Krankenhauses Berlin-Moabit
1972 - 1973 Kloster-Apotheke,
Berlin-Spandau

Pharmaz. Vorprüfung: 13.03.1973

Studium: SS 1975 - SS 1978 am Pharmaz.
Institut der FU Berlin

Pharmaz. Prüfung: 05.10.1978

Approbation als Apotheker: 14.12.1978

Beginn der vorliegenden

Dissertation: Oktober 1978

Tätigkeiten: 1973 - 1975 Apothekerassistent,
Kloster-Apotheke Berlin-Spandau
WS 1978/79 Lehrbeauftragter und
SS 1979 - WS 1983/84 Wiss. Mitar-
beiter am Pharm. Inst. d. FU Berlin

